Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. F. Doenecke

Quantitative Bestimmung der Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin Leberkranker mit und ohne Leberkoma.

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
INGRID STUMPF

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Professor Dr. med. D. Müting

1969

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. F. Doenecke

Quantitative Bestimmung der Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin Leberkranker mit und ohne Leberkoma.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
INGRID STUMPF

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Professor Dr. med. D. Müting

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung fand am 4.7.1969 statt.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite	3
II.	Chemie und Physiologie der Indolessigsäure	"	5
III.	Methoden zur quantitativen Bestimmung der freien Indolessigsäure im Urin	"	11
	A) Methode nach FISCHL und RABIAH	"	11
	B) Methode nach WEISSBACH, KING, SJOERDSMA und UDENFRIEND	"	14
IV.	Patientengut	"	29
	A) Gesunde	"	29
	B) Leberkranke	"	29
V.	Ergebnisse	"	39
	A) Gesunde	"	39
	B) Leberkranke	"	41
	1. akute Hepatitis epidemica (Gruppe 1)	"	41
	2. chronische Hepatitis (Gruppe 2)	"	47
	3. Verschlußikterus und Cholangitis (Gruppe 3)	"	53
	4. kompensierte Lebercirrhose (Gruppe 4)	"	56
	5. dekompensierte Lebercirrhose (Gruppe 5)	"	61
	6. Leberkoma (Gruppe 6)	"	66
VI.	Besprechung der Ergebnisse	"	72
	A) Normalwerte	"	72
	B) Der prognostische und diagnostische Wert der Indolessigsäure-Bestimmung bei Lebererkrankungen ohne Leberkoma	"	72

Seite

C) Der prognostische und diagnostische Wert der Indolessigsäure-Bestimmung im Urin Leberkomakranker " 75

D) Mögliche Bedeutung der Indolessigsäure im Hinblick auf die Ätiologie des Leberkomas " 76

VII. Zusammenfassung " 80

VIII. Literaturverzeichnis " 82

EINLEITUNG

Die Enzyme, die für den Abbau des Tryptophans spezifisch sind, findet man vor allem in der Leber. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist sowohl die Regulation des extracellulären Aminosäurenspiegels (GEROK), als auch des Aminosäurenstoffwechsels gestört. So findet man im Blut Leberkomakranker eine Erhöhung des Tryptophans auf das Zehnfache (MÜTING, GEROK). Außerdem äußert sich die Störung des Aminosäurenstoffwechsels in einer pathologischen Ausscheidung der Aminosäurenabbauprodukte im Urin. FISCHL u. Mitarbeiter fand bei seinen Untersuchungen der Indolessigsäureausscheidung bei Gesunden und verschiedenen Krankheiten eine erhöhte Indolessigsäureausscheidung bei Lebererkrankungen, die der Schwere der Leberschädigung parallel zu gehen schien. Eine Erklärung dieser Befunde könnte in einer Inaktivierung oder einem teilweisen beziehungsweise völligen Fehlen der Tryptophanpyrrolase gefunden werden. Dieses Enzym ist für den ersten Abbauschritt des Tryptophans zum Formylkynurenin verantwortlich. In diesem Fall würden die Seitenabbauwege des Tryptophans zur Indolessigsäure vermehrt beschritten. Die vermehrte Indolessigsäure wäre so Ausdruck einer Tryptophanverwertungsstörung und damit ein klinisch brauchbares Diagnosticum einer partiellen Leberinsuffizienz.

STAHL und MÜTING vermuten, anknüpfend an ältere Arbeiten von BECHER, eine hirntoxische Wirkung der Indolderivate, die für die Pathogenese des Lebercomas mitverantwortlich sein könnte. Diese Vermutungen werden durch neuere Arbeiten von BRUNE über den Tryptophanstoffwechsel bei Psychosen Schizophrener unterstützt, die eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe der Urinausscheidung der Indolderivate 5-Hydroxyindolessigsäure, Indol-3-essigsäure sowie Tryptamin und der Aktivität der Psychosen aufzeigen. BRUNE glaubt, daß ein gestörter Tryptophan- bzw. Tryptaminstoffwechsel ein biochemischer Faktor in der Pathogenese von Psychosen darstellt.

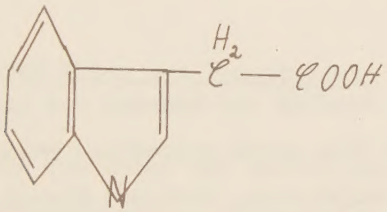
Weiterhin findet man bei angeborenen Stoffwechselstörungen mit cerebralen Symptomen, wie das Hartnup-Syndrom (BARON), die Phenylketonurie (ARMSTRONG) und der Ahornsirupkrankheit (MACKENZIE, WOOLF) eine erhöhte Ausscheidung an Indolderivaten, insbesondere der Indolmilchsäure und der Indol-3-essigsäure.

Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, aus der Literatur eine geeignete Methode zur Bestimmung der Indol-3-essigsäure zu finden und die quantitative Indolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bei Patienten mit verschiedenen Leber-

erkrankungen, wie akute und chronische Hepatitis, kompensierte und dekompensierte Lebercirrhose, sowie dem Coma hepaticum als dem Finalstadium der Lebererkrankungen zu vergleichen.

CHEMIE UND PHYSIOLOGIE DER INDOLESSIGSÄURE.

Die Indol-3-essigsäure ist ein Indolderivat mit folgender Strukturformel:



Sie ist im Äther und Alkohol leicht löslich, in Wasser schwer löslich und kristallisiert aus Benzol in Blättchen, die bei 164-165° schmelzen; das Molekulargewicht beträgt 175,2.

Die Indolessigsäure wird dem Organismus mit der Nahrung zugeführt, sie wird durch den Stoffwechsel der Darmbakterien gebildet und entsteht als Metabolit des intermediären Tryptophanstoffwechsels.

Indolessigsäureaufnahme mit der Nahrung:

Die Indolessigsäure wurde von STOWE und THIEMANN in Gemüse und in Getreide mit Hilfe der Papierchromatographie nachgewiesen. Als Wuchsstoff der Pflanze (Heteroauxin IV) ist sie in der Lage ein durch Zellstreckung bedingtes Wachstum hervorzurufen.

Der Mensch nimmt also die Indolessigsäure mit der pflanzlichen Nahrung direkt auf. Dem entsprechen die Versuche von SHAW und TREVARTHEN, die eine Steigerung der Indolessigsäure-Ausscheidung beim Menschen nach ausschließlicher Gabe von Bananen innerhalb der ersten sieben Stunden beobachteten.

BAUER untersuchte den Einfluß der Nahrung auf die Indolessigsäure-Ausscheidung im Urin durch einseitige Belastung mit großen Mengen an Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß. Dabei ergab sich eine nur geringe Mehrausscheidung nach einer Kohlenhydratkost, während es nach einer fettreichen Mahlzeit zu einer dreimal höheren Indolessigsäure-Ausscheidung kam. Eine Erklärung dieses Befundes sieht BAUER in einer Steigerung des intermediären Eiweißabbaues über den Kohlenhydratstoffwechs durch die Energieumsatzsteigerung nach Fettbelastung; KÖGL macht den Auxingehalt pflanzlicher Öle dafür verantwortlich. Auf eine Belastung mit tierischem Eiweiß und l-Tryptophan

erfolgte keine Mehrausscheidung der Indolessigsäure.

Die gleichen Beobachtungen machten HARTMANN und LENZ, die Ratten Tryptophan verfütterten und keine Änderung des Indolsäuremusters im Urin feststellen konnten. Eine verringerte Eiweißgabe bei Gesunden bewirkt keine Abnahme der Indolessigsäure-Ausscheidung (FISCHL).

Diese Befunde weisen darauf hin, daß der Abbau von enteral aufgenommenem l-Tryptophan aus der Nahrung unter physiologischen Bedingungen nicht zur Bildung von Indolessigsäure führt.

Bakterieller Abbau des Tryptophans:

Die Bildung von Indol und Skatol durch Darmbakterien wie z.B. Escherichia coli, durch ihren Gehalt an Tryptophanase, ist bekannt (GIBSON, JONES). Indol und Skatol werden aus dem Darm resorbiert und in der Leber durch ihre Konjugation mit Schwefelsäure und Glucuronsäure entgiftet und als Skatoxyl- bzw. Indoxylsulfat und Indikan ausgeschieden.

Die Entstehung von Indolessigsäure durch Darmbakterien wurde bereits 19o8 von HERTER beschrieben. Er konnte unter Einwirkung

von Fäulnisbakterien auf Tryptophan nach 24 Stunden Indolessigsäure in vitro nachweisen.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von HERTER, der die Entstehung der Indolessigsäure fast ausschließlich den Darmbakterien zuschreibt, schätzen WEISSBACH und Mitarbeiter den Anteil der im Urin ausgeschiedenen Indolessigsäure aus dem Stoffwechsel der Darmbakterien auf 3o %. Bei ihren Untersuchungen ließ sich bei Gesunden eine Senkung der Indolessigsäure-Ausscheidung um 3o % nach oraler Gabe von Neomycin und Tetracyclin erzielen.

HARTMANN und LENZ untersuchten papierchromatographisch das Indolsäuremuster im Rattenurin vor und nach Neomycinverfütterung, das nach der teilweisen Sterilisation des Darmes durch das Antibiotikum keine Veränderungen zeigte. Die Papierchromatographie stellt jedoch nur ein qualitatives Verfahren dar, das nur große Konzentrationsunterschiede erkennen läßt.

Bildung der Indolessigsäure im intermediären Tryptophanstoffwechsel:

Die Bildung der Indolessigsäure aus Tryptophan verläuft über zwei Seitenabbauwege des normalen Tryptophanmetabolismus, einmal über die Bildung des Tryptamins und zum anderen über

die Indolbrenztraubensäure (Abb. I).

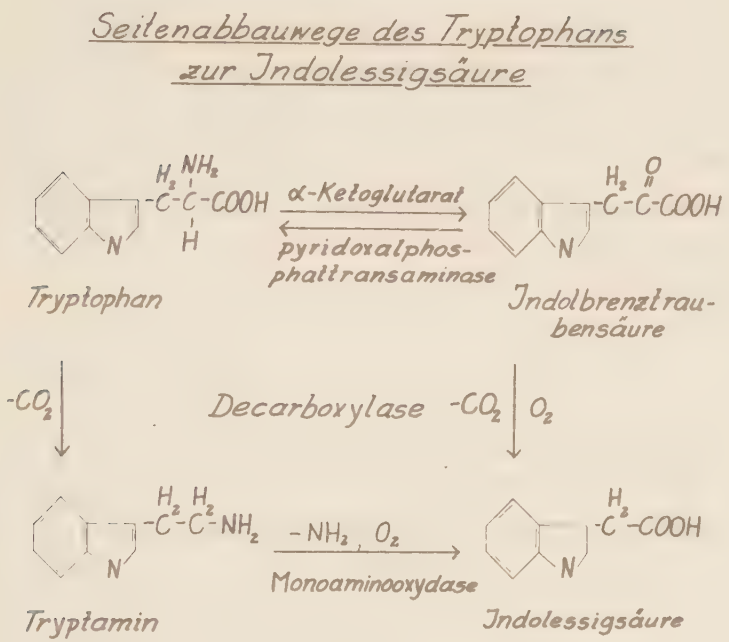


Abbildung I:

Dieser Abbaumechanismus wurde durch folgende 3 Versuche von WEISSBACH und Mitarb. bewiesen, indem sie die Indolessigsäure, die aus Tryptophan unter Einwirkung von Gewebsenzymen entsteht, fluorometrisch bestimmten. Dabei konnten

sie die Bildung der Indolessigsäure einerseits durch Zugabe von alpha-Ketoglutarat oder Pyridoxalphosphat um 2o - 3o % steigern und andererseits durch L-Penicillamin und Semicarbacid, als Pyridoxalphosphatantagonisten, und durch Iproniacid, als Monoaminooxydase-Inhibitor, hemmen. Ihre Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß der größere Teil der Indolessigsäure durch die Transaminierung des Tryptophans zur Indolbrenztraubensäure und nur ein kleiner Teil durch die Decarboxylierung zum Tryptamin entsteht.

Neben der Ausscheidung der Indolessigsäure als freie Säure im Urin, kennt man auch Kopplungsprodukte der Indolessigsäure mit Glutamin und Glucuronsäure. Diese Reaktionen, die man unter dem Begriff der Entgiftung zusammenfaßt (LEUTHARDT), finden im Darm, in der Lunge und in der Niere, aber hauptsächlich in der Leber statt (LIPPSCHITZ). In neuerer Zeit gelang es, das alkylierende Enzym, das aus Indolacetyl-CoA und Glutamin Indolacetylglutamin bildet, aus menschlichem Lebergewebe rein zu isolieren (MEISTER).

METHODEN ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER FREIEN INDOLESSIGSÄURE IM URIN:

Zwei in der Literatur angegebene Indolessigsäure-Bestimmungsmethoden wurden von uns im Hinblick auf unsere Fragestellung, Leberkranke auf mögliche Störungen im Tryptophanstoffwechsel zu untersuchen, nachgearbeitet:

1. die von FISCHL und RABIAH angegebene Methode, die auf einer Oxydation des Indolrings durch Persulfat beruht, und

2. die von WEISSBACH, KING, SJOERDSMA und UDENFRIEND beschriebene Methode, die auf dem Nachweis von Indolessigsäure mittels des Xanthydrolreagens beruht.

Beide Bestimmungsmethoden wurden untersucht unter besonderer Berücksichtigung

a. der Reproduzierbarkeit,
b. der Empfindlichkeit und
c. der Spezifität.

1. Bestimmung der freien Indolessigsäure im Urin, nach FISCHL und RABIAH:

Reagentien:

1) Eisessig
2) Peroxymonoschwefelsäure (H_2SO_5)

3) Kaliumpersulfat, gesättigte Lösung in destilliertem Wasser

4) 5 %ige Thioglycolsäure, in Eisessig gelöst

5) konz. Salzsäure (HCl)

6) Chloroform

7) Phosphat-Puffer, pH 7,

8) o,1 % Indolessigsäurelösung in Eisessig gelöst zur Herstellung der Eichkurve.

Herstellung der Eichkurve:

Von einer o,1 % Stammlösung ausgehend werden Proben von 1o - 5o Gamma in 2,4 ml Eisessig hergestellt. Zur Entwicklung der Farbreaktion werden 1 ml Peroxymonoschwefelsäure und nach einmaligem Durchschütteln je ein Tropfen Kaliumpersulfatlösung und Thioglycolsäure zugefügt. Nach 1o - 15 Minuten wird die Extinktion am Photometer bei einer Wellenlänge von 53o bis 55o nm abgelesen.

Bestimmung der freien Indolessigsäure im Urin:

Der 24-Std.Urin wird über 3 ml. konz. Salzsäure gesammelt und vor der Durchführung der Bestimmung mit o,1 n Natronlauge auf einen pH von 7 neutralisiert. Zur Bestimmung der Indolessigsäure werden 4 ml des Sammelurins mit o,36 ml konz. Salzsäure angesäuert und mit 1o ml Chloroform ausgeschüttelt, anschließend bei 25oo U/Min. zentrifugiert. 9 ml des Chloroform werden in ein zweites Reagenzglas übertragen und mit o,6 ml Phosphatpuffer ausgeschüttelt; o,4 ml des Puffers werden abpipettiert und mit 2 ml Eisessig auf das zur Bestimmung notwendige Ausgangsvolumen von 2,4 ml aufgefüllt. Die Farbentwicklung geschieht in der oben angegebenen Art.

Berechnung der Indolessigsäure-Ausscheidung:

Nach der Extraktion mit Chloroform und Phosphatpuffer entsprechen o,4 ml Phosphatpuffer 2,4 ml Urin. Durch Multiplikation der abgelesenen Indolessigsäuremenge mit 41,7 erhält man die Indolessigsäure-Konzentration in Gamma/1oo ml Urin.

Herstellung der Eichkurve:

Die folgenden Eichwerte wurden mit der Reinsubstanz Indolessigsäure (Fluka) nach der von FISCHL beschriebenen Versuchsanleitung bestimmt. Die in Tabelle I angegebenen Mittelwerte ergaben sich aus einer Zehnfachbestimmung.

Tabelle I:

Indolessigsäure (Gamma)	Extinktion Mittelwert	Streubereich
1o	o,o352	o,o15 - o,o58
2o	o,o758	o,o3o - o,21o
3o	o,1242	o,o6o - o,24o
4o	o,2139	o,135 - o,33o
5o	o,2383	o,175 - o,34o

Auffällig in der von FISCHL angegebenen Methode ist, daß die Herstellung der Eichkurve unterschiedlich zur Bestimmung im Urin ist: die Bestimmung der Eichwerte erfolgt in reinem Eisessig ohne vorherige Extraktion mit Chloroform und Phosphatpuffer, wie sie für den Urin angegeben ist. Hier scheint unseres Erachtens ein methodischer Fehler vorzuliegen. Wir stellten deshalb zusätzlich eine Eichreihe entsprechend der Urinbestimmung auf. Die Mittelwerte einer Achtfachbestimmung zeigt die folgende Tabelle II.

Tabelle II:

Indolessigsäure (Gamma)	Extinktion Mittelwert	Streubereich
1o	o,o275	o,o2o - o,o32
2o	o,o523	o,o4o - o,o65
3o	o,o862	o,o67 - o,1o5
4o	o,1177	o,o9o - o,14o

Obwohl wir bei der Durchführung der Bestimmungen uns streng an die von FISCHL angegebenen Kautelen wie Reinheit des Eisessigs und Reihenfolge der Reagentienzugabe hielten, konnten wir, wie die große Streuung der Einzelbestimmungen beider Eichkurven zeigt, keine reproduzierbaren Werte erhalten. Deshalb hielten wir schon nach diesen Vorversuchen diese Methode zur quantitativen Bestimmung der Indolessigsäure für unsere Untersuchungen für nicht geeignet.

2. Bestimmung der freien Indolessigsäure im Urin nach WEISSBACH, KING, SJOERDSMA und UDENFRIEND.

Reagentien:

1) 12 n Salzsäure

2) Chloroform

3) o,1 %ige Xanthydrollösung in Eisessig, die vor jeder Meßreihe neu hergestellt werden muß,

4) 5 %ige Natriumbisulfitlösung

5) o,5 M Phosphatpuffer, pH 7.

Bestimmung der freien Indolessigsäure im Urin:

4 ml Urin werden mit o,36 ml 12 n Salzsäure angesäuert und mit 1o ml Chloroform 5 Minuten lang geschüttelt. Zur besseren Trennung der einzelnen Phasen wird das Gemisch kurz zentrifugiert. 9 ml Chloroform werden in ein neues Reagenzglas überpipettiert und mit o,6 ml o,5 M Phosphatpuffer, pH 7, füt etwa 5 Minuten ausgeschüttelt. Das Gemisch wird zur Trennung der Phasen ebenfalls kurze Zeit zentrifugiert.
Zur Entwicklung der Farbreaktion werden o,4 ml Phosphatpuffer nacheinander mit o,4 ml 12 n Salzsäure und 1 ml Xanthydrolreagens versetzt. Nach 5 Minuten fügt man o,5 ml der Natriumbisulfitlösung hinzu.
Die sich entwickelnde rote Farbe wird nach 1o Minuten bei einer Wellenlänge von 52o nm photometriert.
Die Eichwerte und der Leerwert werden in der gleichen Weise bestimmt.

Die Tagesausscheidung an freier Indolessigsäure errechnet sich aus:

$$\frac{\text{Gamma} \cdot \text{Urinmenge}}{4} \text{ mg}$$

Die Gamma-Konzentration beträgt:

$$\text{Gamma} \cdot 25.$$

a) Herstellung der Eichkurve:

Durch Verdünnung einer o,1 %igen wässrigen Stammlösung (Indolessigsäure, Fluka) werden Lösungen verschiedener Konzentrationen hergestellt. Die Bestimmung erfolgte nach der von WEISSBACH u. Mitarb. angegebenen

Versuchsanleitung. Aus labortechnischen Gründen wurden jedoch bei allen Untersuchungen die Mengenangaben verdoppelt. Die in der Tabelle III angegebenen Mittelwerte ergaben sich aus einer Dreifachbestimmung, die Eichkurve ist in Abb. 2 dargestellt.

Tabelle III:

Indolessigsäure (Gamma)	Extinktion Mittelwert	Streubereich
1o	o,o32	o,o28 - o,o33
2o	o,o74	o,o7o - o,o75
3o	o,116	o,112 - o,12o
4o	o,16o	o,158 - o,162
5o	o,2o2	o,197 - o,2o5
6o	o,245	o,24o - o,25o
7o	o,288	o,285 - o,293
8o	o,33o	o,33o - o,332

b) Reproduzierbarkeit der Methode:

Eine Dreifachbestimmung mit 8 ml Urin eines Gesunden (S.Peter) ergab folgende Extinktionen: o,o52, o,o48, o,o51, die einem durchschnittlichen Indolessigsäure-Gehalt von 14 Gamma/Probe entsprechen. Zu dem gleichen Urin wurden 2o Gamma Indolessigsäure zugefügt. Entsprechend einer Gesamtindolsäuremenge von 34 Gamma ergaben die Wiederauffindungsversuche: 34,5; 33,8; 33,o Gamm

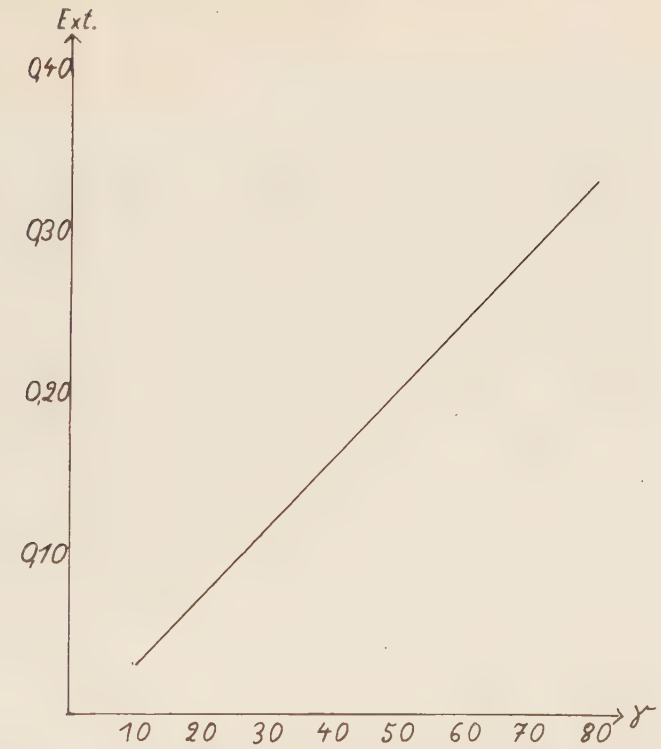


Abb. 2: Eichkurve - Indolessigsäure

c) Empfindlichkeit der Methode:

Die Methode erlaubt eine Auffindung von 1o Gamma in 8 ml einer wässrigen Lösung.

d) Haltbarkeit der Farbe:

Nach der Zugabe der Reagentien wird das Maximum der Farbintensität nach 1o Minuten erreicht und bleibt für zwei Stunden konstant.

e) Spezifität der Methode:

Reinsubstanzen:

Zur Frage der Spezifität prüften wir zunächst 18 Reinsubstanzen mit Indolcharakter auf ihre Farbentwicklung mit dem Xanthydrolreagens (Tabelle IV). 6 der getesteten Substanzen ließen sich nicht mit Xanthydrol anfärben, 12 der Substanzen ergaben eine Farbreaktion. Von den 12 xanthydrolpositiven Stoffen konnten nach der Extraktion und Anreicherung nur noch drei Substanzen im Phosphatpuffer nachgewiesen werden, nämlich die Indolcarbonsäure, die Indolmilchsäure und die Indolpropionsäure (Tabelle V). Sie kommen damit als mögliche Störsubstanzen in betracht. Ihre Absorptionsspektren sind in Abb. 3 graphisch dargestellt.

Tabelle IV: Testung einiger Indolderivate und anderer Substanzen auf ihre Reaktion mit Xanthydrol.

Substanzen	Farbe
1) Indol	blau
2) Skatol	blau
3) 5-Hydroxyindol	blau
4) Indolxylacetat	violett
5) beta-3-Indolmilchsäure	rot
6) Indolpropionsäure	rötlich
7) Indol-3-carbonsäure	blau
8) 5-Hydroxyindolessigsäure	rötlich
9) Indikan	violett
1o) Tryptaminchlorhydrat	rötlich
11) d,1-Tryptophan	rötlich-violett
12) 1-Tryptophan	rötlich
13) 3-Indolbuttersäure	keine Farbentwicklung
14) Kynurensäure	keine Farbentwicklung
15) Anthranilsäure	keine Farbentwicklung
16) Serotonin	keine Farbentwicklung
17) d,1-Citrullin	keine Farbentwicklung
18) 1-Citrullin	keine Farbentwicklung

Tabelle V:

Substanz	Menge Gamma	Extinktion
1) Indol	8o	o
2) Skatol	8o	o
3) 5-Hydroxyindol	8o	o
4) Indoxylacetat	8o	o
5) Indolmilchsäure	8o	o,187
6) Indolpropionsäure	8o	o,492
7) Indolcarbonsäure	8o	o,1oo
8) 5-Hydroxyindol-essigsäure	8o	o
9) Indikan	8o	o
1o) Tryptaminchlor-hydrat	8o	o
11) d,1-Tryptophan	8o	o
12) Indolessigsäure	8o	o,33o

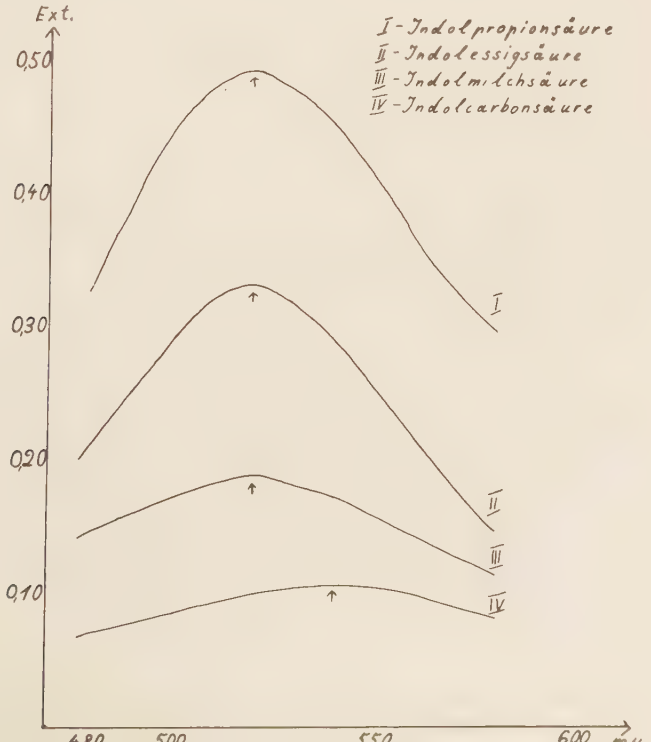


Abb. 3:

Prüfung der Spezifität der Methode mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie:

Die dazu erforderlichen Absorptionsschichten wurden mit Kieselgel G nach dem von STAHL angegebenen Verfahren hergestellt. Zur Trennung der Indolderivate haben wir folgende Fließmittelsysteme geprüft:

1. sauer: Benzol : Eisessig 9o : 1o (SCHMID u.Mitarb.)
2. basisch: Isopropanol : Äthylacetat : Ammoniak : Wasser
   45 : 3o : 17 : 8 (SCHMID u. Mitarb.)
3. neutral: Äthylacetat : Isopropanol : Wasser
   65 : 24 : 11 (BALLIN).

Als geeignetes Fließmittel erwies sich das Fließmittel 1. Die Chromatographie erfolgte eindimensional aufsteigend bis zu einer Höhe von 15 cm.
Nachdem die Chromatogramme an der Luft getrocknet worden waren, wurden sie mit einer o,1 %igen Xanthydrollösung in 95 %igem Äthanol und anschließend mit 5 %iger Salzsäurelösung besprüht.

Die xanthydrolpositiven Substanzen wurden in Äther gelöst und in einer Konzentration von ungefähr 5 Gamma aufgetragen, nach dem oben angegebenen Verfahren aufsteigend chromatographiert und angefärbt. Die Lagen der einzelnen Substanzen sind aus dem Chromatogramm (Abb. 4) ersichtlich, Farbe und

Rf-Werte sind in Tabelle VI zusammengestellt. Die Indolessigsäure und die Indolcarbonsäure haben den gleichen Rf-Wert. Die Abb. 4 zeigt das Ergebnis der Trennung der xanthydrolpositiven Indolderivaten, die Tab. VI die zugehörigen Rf-Werte.

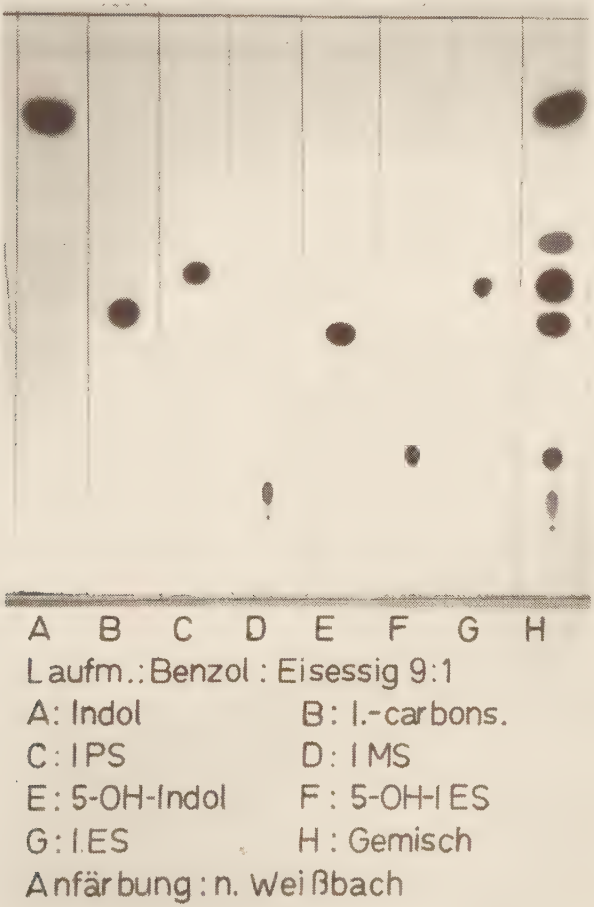


Abb. 4: Chromatogramm 1.

Tabelle VI:

Substanz	Rf-Wert	Farbe
1) Indol	o,77	violett
2) Indolcarbonsäure	o,4	violett
3) Indolpropionsäure	o,47	blau-grau
4) Indolmilchsäure	o,1	blau-grau
5) 5-Hydroxyindol	o,37	violett
6) 5-Hydroxyindol-essigsäure	o,14	blau-grau
7) Indolessigsäure	o,41	rot

Diese xanthydrolpositiven Testsubstanzen (Tab. VI) wurden aus einer wässrigen Lösung, Konzentration je Substanz 4o bzw. 4oo Gamma in 8 ml, nach der oben beschriebenen Methode extrahiert. Anschließend wurde der Puffer mit 12 n Salzsäure auf einen pH von o-2 angesäuert (Prüfung mit Lackmuspapier) und mit 3 x 2 ml Äther extrahiert. Der Äther wurde im Wasserbad von 37° bis zu einem Volumen von ungefähr o,2 ml eingeengt und auf die Dünnschichtplatte aufgetragen (Abb. 5).

Die Chromatogramme 2 und 3 bestätigen die mit der photometrischen Methode bereits gefundenen Ergebnisse, daß Indol und 5-Hydroxyindol mit dem Verfahren nicht extrahiert werden.

5-Hydroxyindolessigsäure ist in kleineren Mengen (4o Gamma) nicht extrahierbar, bei größeren Mengen (4oo Gamma) läßt sie sich jedoch in geringer Konzentration auf dem Chromatogramm nachweisen.

Als Nebenbefund ergab sich, daß die getesteten Reinsubstanzen durch das Extraktionsverfahren in weitere Stoffe zerlegt wurden. Die Indolmilchsäure wurde in 2 und die Indolcarbonsäure in 1 xanthydrolpositive Substanzen umgewandelt, die nicht näher identifiziert werden konnten. Die Indolpropionsäure ergab 3 weitere Umwandlungsprodukte, wovon das eine durch seine Farbe und seinen Rf-Wert als Indolcarbonsäure identifiziert werden konnte.

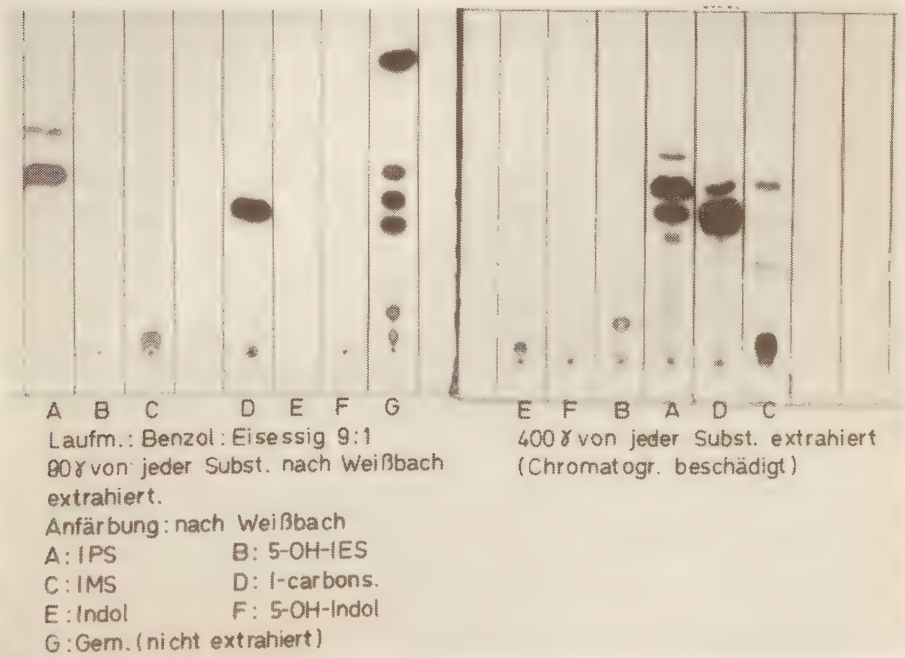


Abb. 5: Chromatogramm 2 und 3.

Urin:

Zur Frage, ob im Urin weitere xanthydrolpositive Substanzen enthalten sind, untersuchten wir den Urin eines Lebergesunden und zweier Leberkomakranker mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Abb. 6).

2o ml Urin wurden mit 1,8 ml 12 n Salzsäure angesäuert und mit 5o ml Chloroform geschüttelt. 15 ml Chloroform wurden abpipettiert und mit 3 ml o,5 M Phosphatpuffer extrahiert. Durch Zugabe von 12 n Salzsäure wurden 2 ml Puffer auf einen pH von 1-2 gebracht, mit 3 x 2 ml Äther extrahiert. Der Ätherüberstand wurde bis zu einem Volumen von ungefähr o,2 ml eingeengt und nach dem oben angegebenen Verfahren chromatographiert.

Auf dem Chromatogramm 4 (Abb. 6) stellen sich mehrere xanthydrolpositive Fraktionen dar, von denen durch Testsubstanzen die Indolessigsäure und die Indolmilchsäure identifiziert wurden. Diese beiden Indolderivate liegen gegenüber den übrigen Banden in einer hohen Konzentration vor. Der größte Anteil, der durch Störsubstanzen verursachten Farbentwicklung beruht also auf der Mitbestimmung der Indolmilchsäure im Urin.

Außer den getesteten Indolderivaten stellen bei den Untersuchungen des Urins Leberkranker, insbesondere von Hepatitiskranken, die Chromogene einen erheblichen Störfaktor der Methode dar, das gilt vor allem für Gallenfarbstoffe. Es galt deshalb herauszufinden, ob die Chromogene mit Xanthydrol reagieren oder ob sie lediglich durch ihre Eigenfarbe die Messungen beeinträchtigen.

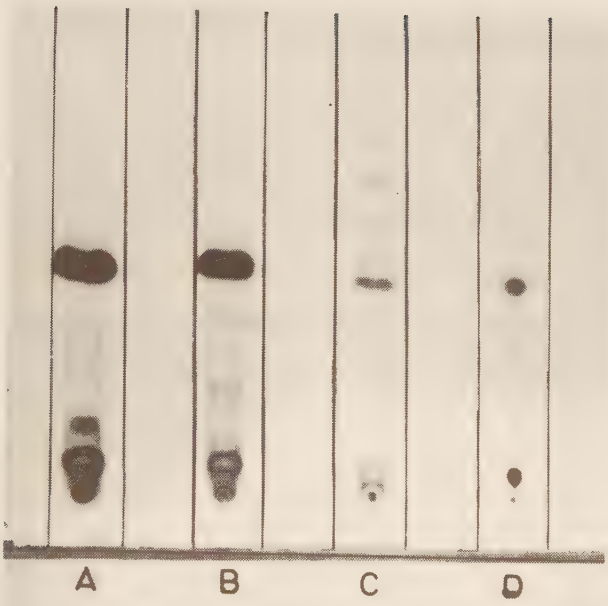


Abb. 6: Chromatogramm 4.

Aus diesem Grund führten wir bei zwei Urinen

1. L. Josef, dekompensierte Lebercirrhose,
   1.3.67: Gesamtbilirubin im Serum: 5 mg%, Bilirubin im Harn: positiv

2. M. Viktor, Hepatitis epidemica,
   6.3.67: Gesamtbilirubin im Serum: 13 mg%, Bilirubin im Harn: stark pos.

folgende Versuche durch:

Der Urin wurde in der angegebenen Weise extrahiert. Mit o,4 ml Phosphatpuffer führten wir die Farbreaktion mit dem Xanthydrolreagens durch. Aus dem gleichen Ansatz entnahmen wir weiter o,4 ml Puffer, gaben o,4 ml 12 n Salzsäure und 1 ml reinen Eisessig, statt 1 ml Xanthydrolreagens, und anschließend o,5 ml Natriumbisulfitlösung hinzu. Von beiden Proben wurden die Absorptionsspektren bestimmt und graphisch dargestellt. Die Differenzkurve dieser beiden Spektren wurde mit dem in diesem Bereich entsprechenden Absorptionsspektrum der Indolessigsäure verglichen.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 und 8 graphisch dargestellt.

Hierbei stellt

I. das Spektrum des Urins,
II. das Spektrum der Chromogene,
III. die Differenzkurve und
IV. das Absorptionsspektrum der

Indolessigsäure im Bereich der Differenzkurve dar.

Beide Abbildungen zeigen, daß das Absorptionsmaximum der Differenzkurve gegenüber dem des Urinabsorptionsspektrums verschoben ist, und zwar in beiden Fällen in das Maximum der Indolessigsäure-Absorption, d.h. die Maxima der Differenzkurve und des Absorptionsspektrums der Indolessigsäure entsprechen sich. Außerdem fällt auf, daß der Verlauf dieser Kurven annähernd parallel ist. Man kann daher annehmen, daß die Chromogene des Urins nicht mit Xanthydrol reagieren.

Bei unseren Untersuchungen haben wir deshalb die Urinchromogene mitbestimmt und die Extinktion von der des Urins subtrahiert.

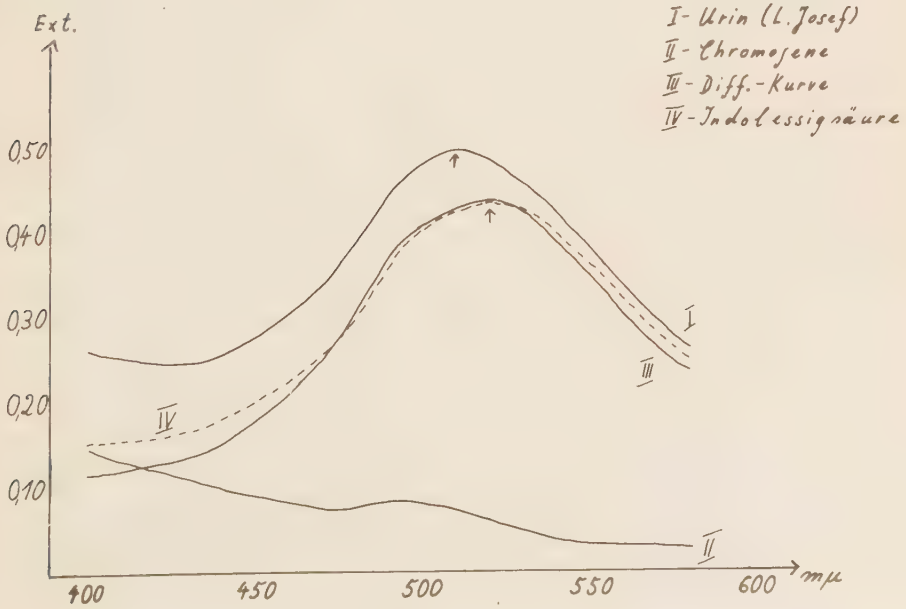


Abb. 7:

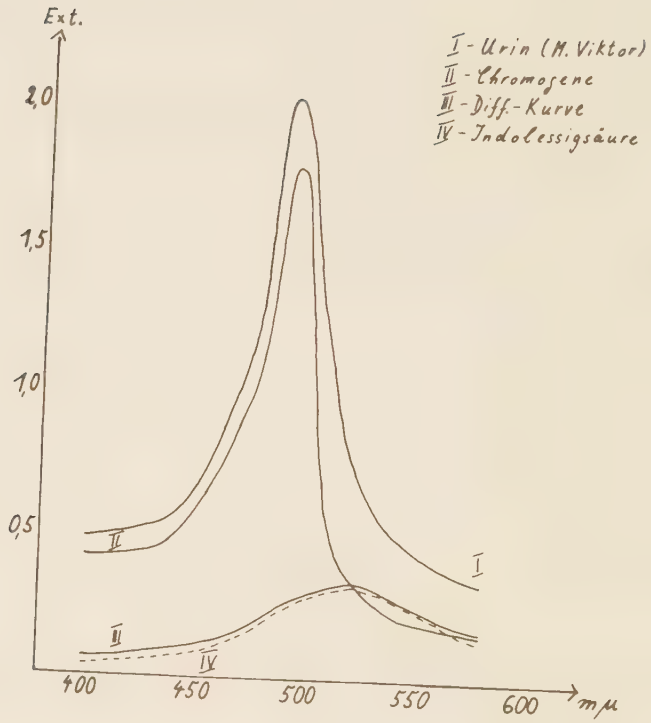


Abb.8: Differenzierung von Indolessigsäure im Urin und Harnchromogenen bei Hepatitis durch ihr Extinktionsmaximum.

PATIENTENGUT

A. Gesunde:

Um die physiologische Schwankungsbreite der Indolessigsäure im 24-Std.-Urin zu ermitteln, wurde zunächst der Indolessigsäuregehalt des Urins bei 2o gesunden Personen bestimmt. Bei den 8 weiblichen und 12 männlichen Normalpersonen bestand kein Anhalt für eine Lebererkrankung.

B. Leberkranke:

Für unsere Untersuchung standen uns insgesamt 58 Leberkranke zur Verfügung. Dieses Patientengut wurde in mehrere Gruppen unterteilt:

1. akute Hepatitis epidemica,
2. chronische Hepatitis,
3. Verschlußikterus und Cholangitis,
4. kompensierte Lebercirrhose,
5. dekompensierte Lebercirrhose,
6. Leberkoma.

Gruppe 1: akute Hepatitis epidemica: (Tab. 2a)

In dieser Gruppe sind 15 Patienten mit akuter Hepatitis enthalten. Die Serumhepatitiden sind mit eingeschlossen. Nach KALK und WILDHIRT ist eine scharfe Trennung dieser beiden Krankheitsbilder häufig nicht möglich. Die unter-

schiedliche Inkubationszeit und der klinische Verlauf werden durch den andersartigen Übertragungsmodus erklärt.

Gruppe 2: chronische Hepatitis: (Tab.3a)
Es wurden 7 Fälle mit chronischer Hepatitis untersucht.

Die Diagnose ist eine rein klinische, die aufgrund der Laboruntersuchungen und des physikalischen Untersuchungsbefundes gestellt wurde. In 3 Fällen wurde die Diagnose histologisch gesichert.

Gruppe 3: Verschlußikterus und Cholangitis: (Tab. 4a)
In dieser Gruppe wurden 8 Fälle mit Verschluß der abführenden Gallenwege untersucht. Das Abflußhindernis wurde teilweise durch Gallensteine, durch eine entzündliche Schwellung und durch Tumoren hervorgerufen.

Gruppe 4 und 5: kompensierte und dekompensierte Lebercirrhose: (Tab. 5a und Tab. 6a).
Die Einteilung der Lebercirrhosen erfolgte nach funktionellen Gesichtspunkten. Als Kriterien der Dekompensation wählten wir die Progredienz im histologischen Bild, die Zeichen der portalen Hypertonie wie Aszites, Ösophagusvarizen und Hepatosplenomegalie und stark pathologische Leberfunktionsproben. (Bilirubin, Elektrophorese, Prothrombin).

Es wurden 15 Patienten im Stadium der Kompensation und 4 Patienten im Stadium der Dekompensation untersucht. Fälle mit encephalopathischen Erscheinungen wurden gesondert in der Gruppe 6 (Leberkoma) behandelt.

Gruppe 6: Leberkoma (Tab. 7a):

Das Leberkoma wurde nach seiner Ätiologie in exogenes oder Leberausfallskoma und in endogenes Leberkoma oder Leberzerfallskoma und deren Mischform eingeteilt. Nach dem Schweregrad der Lebererkrankung wurden vier Stadien unterschieden: (MÜTING, KALK, MARTINI).

Stadium 0:	Normal.
Stadium I:	Geringe Störung der Bewußtseinslage mit verminderter Merkfähigkeit, beginnender Tremor.
Stadium II:	Grobe Störung der Bewußtseinslage, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, starker Tremor.
Stadium III:	Tiefe Bewußtlosigkeit.

In dieser Gruppe sind 5 Fälle mit exogenem Leberkoma und 4 Fälle mit endogenem und 1 Mischfallkoma enthalten.

Tabelle 2a: Klinische und pathologisch - anatomische Diagnose der Gruppe 1 (acute Hepatitis epidemica).

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin.Diagnose
1	F. Gernot	1819o/66	28	acute Hepatitis
2	G. Jakob	95/67	61	acute Hepatitis, Diab.mel.
3	H. Ernst	1289/67	17	acute Hepatitis
4	L. Brigitte	465/67	26	acute Hepatitis
5	L. Else	17868/66	52	Serumhepatitis; Z.n. Cholecystektomie
6	L. Fritz	464/67	26	Hep.ac. bei vorgeschädigter Leber
7	L. Jong	229/67	26	acute Hepatitis
8	M. Maria	25o/67	56	Serumhepatitis; Z.n. Strumektomie
9	O. Dagmar	16o5/66	2o	acute Hepatitis
1o	S. Katharina	1461/66	6o	Serumhepatitis; diab.Stoffwechsellage
11	W. Christa	1446/66	23	acute Hepatitis; Grav.Mens. III
12	W. Leo	129/67	63	acute Hepatitis
13	W. Martha	1725/66	43	acute Hepatitis; Mamma-Ca.
14	Z. Liesel	85/67	46	acute Hepatitis
56	M. Viktor	292/67	51	Z.n. Cholecystektomie; schwere Hepatitis.

Tabelle 3a: Klinische und pathologisch - anatomische Diagnose der Gruppe 2 (chronische Hepatitis).

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin. Diagnose	path.-anatom. Diagnose
15	B. Emilie	1397/66	31	chronische Hepatitis	chron.Hepatitis; kein cirrh. Umbau
16	B. Edwin	5o7/67	45	chronische Hepatitis	geringgradig progrediente chron. Hep.
17	E. Henriette	144/67	55	chronische Hepatitis, diab. Stoffwechsell., chron. interstitielle Nephropathie	
18	K. Kurt	677/66	45	chronische Hepatitis	nicht aktive chron.Hep.
19	K. Helene	1431/66	56	chronische Hepatitis	
2o	L. Ludwig	1o9/65	44	chronische Hepatitis	
21	T. Nikolaus	5o2/67	33	chronische Hepatitis, Z.n. Magenresektion	Fettleber Std. II

Tabelle 4a: Klinische und pathologisch - anatomische Diagnose der Gruppe 3 (Verschlußikterus und Cholangitis).

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin. Diagnose	path.-anatom. Diagnose
22	B. Christel	416/67	49	Cholangitis	
23	K. Katharina	43/67	82	Inkompl. Verschlußikterus (Malignom?)	
24	K. Volker	5o8/67	28	Hyperbilirubinämie, Cholangitis ?	verdickte Leberkapsel, Hist. o.B.
25	L. Paul	76/67	64	Z.n. Cholecystektomie, Verschlußikterus durch Ca. d.Papilla Vateri	
26	L. Edward	4o8/67	37	Passagerer Verschlußikterus bei Cholelithiasis + Cholangitis	
27	N. Beate	466/67	61	Passagerer Verschlußikterus (Papillenoedem?)	
28	P. Erich	1713/66	52	Narbige Choledochusstenose n.Cholecystektomie, Verschlußikterus	
29	T. Felix	166/67	65	Z.n. Cholecystektomie, Verschlußikterus, Herzinsuffizienz	Cholestase beider Leberlappen

Tabelle 5a: Klinische und pathologisch - anatomische Diagnose der Gruppe 4 (kompensierte Cirrhosen).

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin. Diagnose	path.-anatom. Diagnose
3o	D. Herbert	262/63	55	Fettleber, diab.Stoffw.	
31	E. Jakob	373/67	58	Fettleber, Lungenemphysem	
32	F. Erwin	5o/67	47	komp. Alkohol-cirrh., diab. Stoffwechsell.	Kompl.fein-höckrige Cirrh.
33	G. Hilde	7o7/65	46	komp.posthep. Lebercirrh.	geringe Re-siduen einer Hepatitis
34	H. Josef	1338/66	58	komp.posthep. Cirrh., diab. Stoffwechsell.	nicht aktive chron. Hepati-tis
35	J. Hans	16o8/65	46	komp.posthep. diab. Stoff-wechsellage	chron.Hepa-titis, beg. Cirrhose
36	L. Alois	1o4/65	72	komp. posthep. Cirrh.	
37	L. Theodor	1125/66	5o	komp. Alkohol-cirrh.	
38	L. Willi	1731/65	6o	komp.posthep. Cirrh. m. o-Varizen	feinhöckrige, kompl.Cirrh.,
39	S. Gerhard	1439/65	43	rekomp. Cirrh., Diab.mel.	Fettleber, cirrh.Umbau
4o	S. Emil	388/67	67	komp.posthep. Cirrh.	chron.Hepa-titis, beg. Cirrh.
41	S. Hermann	745/66	6o	komp.posthep. Cirrh.	kompl.fein-höckrige Cirrh mäßig fort-schreitend
42	S. Otto	281/66	48	rekomp.Alkohol-cirrh.	kompl.Cirrh.

Tabelle 5a:

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin. Diagnose	path.-anatom. Diagnose
43	W. Philipp	1785/65	47	komp.posthep. Cirrh.	kompl. Cirrh. ohne Aktivität
44	W. Albert	871/66	61	komp.posthep. Lebercirrh., Diab.mel.	chron. Hepatitis, mit feinknotigem cirrh Umbau
46	H. Werner	165/67	63	rekomp.Lebercirrh., unklarer Genese	fortschreitend Cirrh.
47	L. Josef	22/67	6o	rekomp. Alkoholcirrh., Diab.mel., Lungen-Tbc.	subchronische Leberdystrophi mit Cholestase
48	M. Otto	372/66	64	rekomp. posthep. Lebercirrh., Cor pulm.	

Tabelle 6a: Klinische und pathologisch - anatomische Diagnose der Gruppe 5 (dekompensierte Cirrhosen).

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin. Diagnose	path.-anatom. Diagnose
45	E. Johann	732/65	7o	posthep.Cirrh., Diab. mel., Cor pulm.	chron. Hepatitis mit cirrhotischem Umbau
46	H. Werner	165/67	63	dekompens. Cirrh. unklarer Genese, Diab. mel.	fortschreitende Lebercirrh.
47	L. Josef	22/67	6o	dekomp.Alkohol-Cirrh., Diab.mel. Lungen-Tbc.	Subchron.Lebe dystrophie mit Cholestase
48	M. Otto	372/66	64	dekomp.posthep. Cirrh., Cor pulmonale	--

Tabelle 7a: Klinische und pathologisch - anatomische Diagnose der Gruppe 6 (Leberkoma).

Lfd. Nr.	Name	Kbl.Nr.	Alter	klin. Diagnose	path.-anatom. Diagnose
I. Exogenes Leberkoma					
49	H. Willi	856/66	61	dekomp., progrediente posthep. Lebercirrh., Coma hep., Diab. Stoffw.	fortschreitende Lebercirrhose mit Einzelzellnekrosen
5o	M. Hannelore	421/66	28	Siderophilie mit dekomp.Lebercirrhose, Coma hep.	acute, fortschreitende Pigmentcirrh. mit frischen Nekrosen, Sideros
51	M. Willi	389/66	64	dekomp. Alkoholcirrh., Coma hep., Herzinsuffizienz	
52	M. Josef	17o/65	5o	dekomp. posthep. Lebercirrh. mit Ö-Varizen, Coma hep.	postnekrot., atroph. Lebercirrh., Ö-Varizen
53	R. Georg	13/67	61	dekomp.postnekrot. Lebercirrhose, Ö-Varizen, Ascites Coma hep.	
II. Endogenes Leberkoma					
54	G. Rudolf	247/65	64	schwere Hepatitis ac., Coma hep., Z.n.Dickdarmresektion wegen Ca.	subacute Leberdystrophie
55	L. Erwin	413/64	36	acute Hepatitis, Coma hep.	acute, gelbe Leberdystrophie
56	M. Viktor	292/67	51	Z.n.Cholecystektomie, schwere Hepatitis, Präkoma hep.	subacute Hepatitis mit intrahepatischer Cholestase
57	Z. Anna	15o8/66	79	schwere Hepatitis, Leberkoma	subacute Leberdystrophie mit Cholestase
III. Mischfall-Leberkoma					
58	K. Heinz	595/66	6o	chron. Hepatitis, Ascites, Coma hep., beg. Ö-Varizen	chron. Hep. mit acutem dystrophischem Schub, choläm.Nekrosen

ERGEBNISSE

A. Gesunde: (Tab. 1)

Es wurden 2o Gesunde (8 Frauen, 12 Männer) untersucht. Die mittlere Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin lag bei 4,95 mg/die mit einer mittleren Abweichung von ± 1,6 mg/die. Die niedrigste Indolessigsäuremenge betrug 2,5 mg/die und die höchste 7,95 mg/die.

Auf die Berechnung der Mittelwerte für die Indolessigsäurekonzentration des 24-Std.Urins wurde wegen der großen Schwankungsbreite der Werte (Tabelle 1), die von der jeweiligen Urinmenge abhängig sind, verzichtet.

Tabelle 1: Indolessigsäuregehalt des Urins gesunder Frauen und Männer.

Lfd. Nr.	Name	Datum	Urin-menge	IES %	IES mg/die
Frauen:					
1	E. Johanna	1o.4.67	8oo	o,61	4,88
2	H. Clara	5.4.67	13oo	o,47	6,11
3	H. Johanna	5.4.67	8oo	o,47	3,76
4	K. Maria	17.4.67	1ooo	o,59	5,9
5	K. Maria	21.4.67	8oo	o,66	5,28
6	M. Ute	18.4.67	1ooo	o,45	4,5
7	R. Johanna	1o.4.67	8oo	o,65	5,24
8	W. Christa	19.12.66	9oo	o,84	7,6
Männer:					
9	B. Horst	2.2.67	17oo	o,15	2,55
1o	G. Dimiter	5.3.68	14oo	o,2o	2,9
11	G. Jakob	15.3.67	15oo	o,45	6,75
12	J. Peter	11.4.67	1ooo	o,49	4,87
13	K. Theo	5.3.68	14oo	o,37	5,18
14	L. Kay	5.3.68	9oo	o,37	3,37
15	N. Hans	13.4.67	12oo	o,6	7,2
16	P. Trilochan	17.12.66	125o	o,2	2,5
17	P. Willy	14.4.67	265o	o,3	7,95
18	S. Peter	5.3.67	25oo	o,17	4,37
19	S. Udo	5.4.67	125o	o,29	3,65
2o	W. Leo	8.3.67	15oo	o,3	4,5

B. Leberkranke:

Gruppe 1: akute Hepatitis epidemica (Tab. 2b u.2c):
Der Mittelwert der Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.Urin dieser Gruppe, die 15 Patienten umfaßt, liegt mit 14,29 mg/die (Sigma 6,19 mg/die) deutlich über der Normgrenze. Er wurde aus den Werten der Erstuntersuchungen (Tabelle 2c) errechnet, die Verlaufsuntersuchungen wurden außer Acht gelassen.

Im Verlauf der Behandlung zeigt die Indolessigsäureausscheidung einen deutlichen Abfall zur Norm. Fall 13 bildet eine Ausnahme. Der Anfangswert lag bei 24,2 mg/die und nach 3-wöchiger Behandlung trat kein wesentlicher Rückgang der Indolessigsäureausscheidung auf. (Tabelle 2c). Neben der akuten Hepatitis epidemica bestand ein Karzinom der Mamma (Tabelle 2a). WEISSBACH und Mitarb. konnten bei Karzinomkranken eine erhöhte Indolessigsäureausscheidung nachweisen. Die gleichbleibend hohen Werte im Falle 13 könnten durch eine Summation der voneinander unabhängigen Krankheiten, akute Hepatitis epidemica und Mammakarzinom, bedingt sein. (Metastasen wurden ausgeschlossen).

Die Werte der laborchemischen Untersuchungen aller Patienten zu Beginn der stationären Behandlung sind in Tabelle 2b zusammengestellt.

Fall Nr. 2 soll als typische Verlaufsform der akuten Hepatitis epidemica näher analysiert werden.

Verlaufsuntersuchung Fall Nr. 2:

G. Jakob, geb. 13.5.o6, Krbl.Nr. 95/67.
Stationäre Behandlung: 19.1.67 - 2o.3.67.
Diagnose: Virushepatitis, Diabetes mellitus, rechtsseitiges Glaukom.

Zur Vorgeschichte wurden folgende Angaben gemacht:
Familienanamnese unauffällig.
Eigenanamnese: 1956 wurde eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt, die zunächst diätetisch behandelt wurde. 1962 erfolgte die Behandlung des Diabetes mellitus mit Depot-Insulin Hoechst klar, da eine befriedigende Einstellung durch Diät und orale Antidiabetica nicht gelang. 1966 wurde ein rechtsseitiges Glaukom festgestellt.
Jetzige Anamnese: 1 Monat vor der Aufnahme bestand Appetitlosigkeit, Müdigkeit und starke Abgeschlagenheit. Am 1o.1. 1967 trat ein Sklerenikterus und Hautjucken auf, keine Gallenkoliken. Der Urin sei dunkler geworden, Stuhlentleerungen seien nur mit Abführmittel möglich gewesen.

Wegen des zunehmenden Ikterus, der Inappetenz und dem anhaltenden Brechreiz kam der Patient am 19.1.67 zur stationären Aufnahme.
Bei der Aufnahme war der 61-jährige Patient in reduziertem KZ. Es bestand ein ausgeprägter Haut- und Sklerenikterus. Lunge und Herz unauffällig. Das Abdomen war stark gebläht, die Leber um 3 Qf vergrößert, konsistenzvermehrt, druckschmerzhaft. Die Oberfläche war glatt. Milz nicht tastbar.

Laborchemische Untersuchungen: BSG 6/2o, Urobilinogen und Bilirubin waren im Urin stark vermehrt. Das Blutbild war unauffällig, der Quickwert betrug 72 %. Das Gesamtbilirubin im Serum betrug 25 mg%, die alkalische Phosphatase war mit 22,5 KAE, die SGPT mit 225 mE und der Serumeisenspiegel mit 26o gamma% stark erhöht.

Die Abbildung Nr. 9 zeigt die Verlaufsbestimmung der Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.Urin bei akuter Hepatitis epidemica.

Bei der Klinikaufnahme und zu Beginn der Behandlung war die Indolessigsäureausscheidung mit 23,o mg/die auf etwa das Dreifache der Norm erhöht. Diesem Befund entsprechen die hohen Werte des Gesamtbilirubins im Serum (2o,o mg%), der SGPT (225 mE) und der leicht erniedrigte Prothrombinspiegel von 72 %. Da sich das Befinden nicht besserte und die laborchemischen Werte Bilirubin (18mg%) und die SGPT (17o mE) unter der Therapie mit Bettruhe, Diät und Lävulose-Infusionen mit Zusatz von Vitamin K und C weiterhin erhöht blieben, erhielt der Patient in der dritten Behandlungswoche zusätzlich 8o mg Urbason i.v. hierauf kam es zu einem sprunghaften Abfall der Transaminase auf 75 mE und zu einem verzögerten Rückgang des Bilirubinwertes. Die Indolessigsäureausscheidung, die kurz nach Beginn der Urbasontherapie bestimmt wurde, war mit 9,o mg/die nur geringgradig erhöht und lag am Ende der 6. Behandlungswoche im Normbereich. Im Verlauf der 7.

Woche stieg sie wieder geringgradig bis zur oberen Normgrenze an, zu dieser Zeit war die SGPT mit 6o mE und das Serumbilirubin mit 4 mg% leicht erhöht.

Die Abb. 9 zeigt deutlich, daß der Rückgang der Indolessigsäureausscheidung dem Abfall der Transaminase SGPT parallel verläuft.

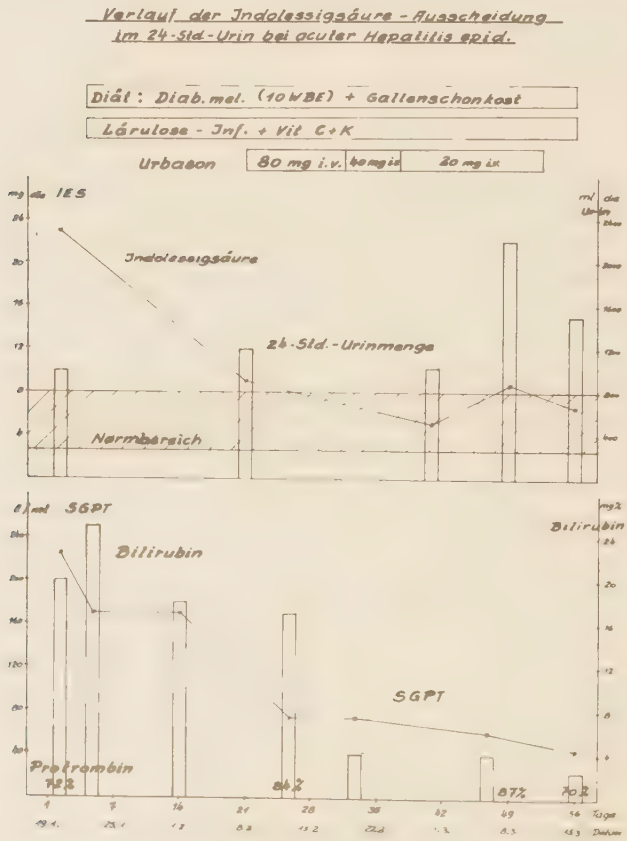


Abb. 9:

Tabelle 2b: Biochemische Befunde im Serum bei acuten Hepatitiden (Gruppe 1).

Lfd. Nr.	Datum	Ges. eiw.	Alb.	alpha 1	alpha 2	beta	gamma	Pro-throm.	Bil.	Ei-sen	SGPT	alk. Phos.	K	Na	Cl	N	Kreat.
				G l o b u l i n													
1	9. 1.67	6,9	3,17	o,64	o,66	2,37	o,99	61	o,6	12o	9,o	13,o	4,7	147	11o	13	o,9
2	2o. 1.67	7,8	3,59	o,21	o,54	1,o7	2,4	72	2o,o	26o	225	22,5	3,8	144	1o2	13	1,1
3	3o.1. 67	6,7	3,55	o,34	o,65	o,84	1,52	85	9,o	138	27o	22,o	5,4	146	1o9	16	1,2
4	1o. 4.67	7,1	3,2	o,43	o,54	o,94	2,o2	69	8,o	216	225	19	5,4	148	11o	15	o,8
5	14. 3.67	5,9	2,83	o,5o	o,28	1,o6	1,53	66	3,o	15o	11,2	13,o	5,3	149	1o8	11	1,5
6	1o. 4.67	6,4	2,4o	o,49	o,66	o,92	1,93	49	9,o	16o	41o	18	5,7	145	1o5	16	o,9
7	15. 2.67	7,9	4,35	o,25	o,53	1,3	1,5	1oo	4,o	174	335	17,8	5,1	151	1o9	17	1,2
8	18. 2.67	7,2	2,59	o,44	o,44	o,54	3,18	4o	4,o	152	187	32,8	4,1	145	1o5	11	o,8
9	1o. 1.67	7,3	3,36	o,37	o,62	o,88	2,12	81	o,6		22,5	9,5	4,7	146	11o	16	o,7
1o	14.12.66	7,9	3,4	o,49	o,73	1,6	1,7	87	1,8	19o	18,o	9,3	4,3	149	112	12	o,8
11	19.12.66	6,6						78	7,5	118	11,2	9,5	4,5	149	11o	9	o,8
12	2o. 2.67	6,6	3,89	o,42	o,65	o,65	1,o	1oo	1,8	146	75	24,5	5,1	143	1o5	25	1,8
13	9. 1.67	6,9	2,79	o,5	o,62	1,o5	1,95	87	16	3oo	225	25,o	4,3	144	1o8	11	o,9
14	23. 2.67	7,7	3,7	o,38	o,66	1,46	1,51	76	2,o	274	45	15,o	4,6	148	112	1o	o,8

Tabelle 2c: Indolessigsäuregehalt des 24-Std.-Urins bei acuter Hepatitis (Gruppe 1).

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Therapie
1	9. 1.67	1000	1,1	11,0		ng.	Läv., Vit.C+K Trizymal
2	20. 1.67	1000	2,3	23,0	(+)		Läv., Vit.C+K
	8. 2.67	1200	0,6	9,0			Urbason
	27. 2.67	1020	0,5	5,1			
	8. 3.67	2200	0,4	8,8			
	15. 3.67	1500	0,45	6,76			
3	30. 1.67	1000	0,77	7,7	(+)		Läv., Vit.C+K
	6. 3.67	1000	0,8	8,0			
4	11. 4.67	900	0,75	6,75	+		Läv., Vit.C+K
5	8. 3.67	2200	0,45	9,9	+	++	Läv., Vit.C+K
6	11. 4.67	1000	0,75	7,5	n		Läv., Vit.C+K
7	8. 3.67	1500	1,5	22,5	(+)		Läv., Vit.C+K
	15. 3.67	1800	1,35	24,3			Trizymal
8	27. 2.67	1250	1,74	21,78	++	++	Tutofusin, Läv
	8. 3.67	1200	1,3	15,6			
	15. 3.67	2200	1,05	23,1			
9	9. 1.67	1100	1,05	11,55			Läv.
10	16.12.66	1400	1,1	15,4			Läv., Vit.C+K
	9. 1.67	900	1,6	14,4			Urbason
11	19.12.66	900	0,84	7,6			Läv., Vit.C+K
12	27. 2.67	700	0,4	2,8	(+)	(+)	Läv., Vit.C+K
	8. 3.67	1500	0,3	4,5			Trizymal
	19. 3.67	1900	0,3	5,7			
13	9. 1.67	1100	2,2	24,2	++	+	Läv., Vit.C+K
	16. 1.67	800	4,6	36,8			Urbason
	8. 2.67	900	3,15	28,35			
	28. 2.67	1000	2,9	29,0			
	8. 3.67	1400	2,1	30,8			
	15. 3.67	1200	1,6	20,4			
14	28. 2.67	1000	1,15	11,5	+	ng.	
	8. 3.67	900	0,89	8,1			
56	6. 3.67	1500	1,0	15,0	+	(+)	Läv., Vit.C+K
	15. 3.67	2100	0,8	16,8			Tutofusin CH
	5. 4.67	1900	0,5	9,5			

Gruppe 2: chronische Hepatitis (Tabelle 3b u. 3c):

Es wurde in dieser Gruppe die Indolessigsäureausscheidung von 8 Patienten mit chronischer Hepatitis, teilweise mehrmals während des stationären Aufenthaltes, bestimmt. Die Berechnung des Mittelwertes erfolgte aus den Ergebnissen der Erstuntersuchungen (Tab. 3c). Er beträgt 17,17 mg/die (Sigma 4,48 mg/die).

Abweichend von der Gruppe 1 (akute Hepatitis epidemica) bleibt die Indolessigsäureausscheidung bei Patienten mit chronischer Hepatitis ständig erhöht. Nur bei einem einzigen Patienten (Fall Nr. 15) wurde ein kurzfristiger Abfall zur Norm beobachtet.

Die laborchemischen Anfangsuntersuchungen sind in Tab. 3b zusammengestellt.

Fall Nr. 18 soll als Verlauf dargestellt werden.

Verlaufsuntersuchung: Fall Nr. 18:

K. Kurt, geb. am 6.11.21, Krbl. Nr. 677/66.
Stationäre Behandlung: 2o.5.66 - 2.6.66
16.3.67 -24.4.67
Diagnose: chronische Hepatitis.

Zur Anamnese gibt der Patient an, daß er im Schulalter an einer Gelbsucht erkrankt gewesen sei.
Jetzige Anamnese: Seit 4 Monaten bemerkt der Patient nach Genuß von Bohnenkaffee Druckgefühl im Epigastrium, das im

Tabelle 3b: Biochemische Befunde im Serum bei chronischen Hepatitiden (Gruppe 2).

Lfd. Nr.	Datum	Ges. eiw.	Alb.	alpha 1	alpha 2	beta	gamma	Pro- throm.	Bil.	Ei- sen	SGPT	alk. Phos.	K	Na	Cl	N	Kreat.
				G l o b u l i n													
15	6.12.66	7,7	3,16	o,5o	o,94	1,15	2,o	72	o,8	12o	22,5	12,3	5,o	147	11o	11,o	
16	18. 4.67	7,7	3,39	o,27	o,42	1,16	2,46	67	o,4	3oo	45	1o,8	5,o	144	116	2o,o	1,2
17	28. 1.67	6,1						65	14,o		22,5	23,5	2,7			52,o	2,3
18	5. 4.67	6,8	3,33	o,36	o,69	1,o6	1,36	71	2,2	178	7,5	6,8	4,6	149	114	21,o	o,9
19	19.12.66	7,5	3,41	o,43	1,o5	1,o	1,61	69	16,3	4o	7,5	55,o	3,8	139	1o1	12,o	1,1
2o	25.1o.66	6,8	3,13	o,41	o,54	o,95	1,77	1oo	o,3		2o,2	9,5	4,6	145	1o7	13,o	
21	17. 4.67	6,5	2,35	o,35	o,79	1,11	1,91	94	1,5	66	3o	55,8	4,1	146	1o8	7,o	o,8

Tabelle 3c: Indolessigsäuregehalt des 24-Std.-Urins bei chronischer Hepatitis (Gruppe 2).

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Therapie
15	6.12.66	1300	0,7	9,1	n	ng.	Läv.,Litrison, Trizymal, Urbason
	19.12.66	1000	1,08	10,8			
	6. 1.67	1000	0,9	9,0			
	9. 1.67	1100	0,7	7,7			
	25. 1.67	700	1,8	12,6			
	6. 2.67	1700	0,55	9,35			
	8. 3.67	1000	1,25	12,5			
	15. 3.67	1000	1,05	10,5			
16	19. 4.67	1600	0,8	12,8			Läv., Vit.C+K, K; Eugalan
17	30. 1.67	900	1,5	13,5	++	+	Läv., Lävo-cholin, Tutofusin CH
	6. 2.67	800	2,0	16,0			
18	22. 3.67	900	1,5	22,5	n		Nutrizym
	30. 3.67	1000	2,1	21,0			
	5. 4.67	850	2,7	22,95			
	12. 4.67	1000	2,9	29,2			
	18. 4.67	900	2,0	18,5			
	21. 4.67	900	1,6	14,6			
19	16.12.66	1200	1,4	16,8	n		Bykomycin, Urbason, Läv.
	19.12.66	1100	1,1	15,4			
20	12. 4.67	900	1,2	10,8	n		MF 508d
21	18. 4.67	1150	1,44	16,67	+		Läv., Vit.C+K

Laufe des Tages verschwindet. Fett, Kohl, Hülzenfrüchte und Alkohol werden gut vertragen. Es besteht keine Abneigung gegen bestimmte Speisen. Das subjektive Befinden des Patienten ist nicht gestört.

Da seit mehreren Jahren ein Sklerenikterus wechselnder Intensität besteht, weist der Hausarzt den Patienten zur diagnostischen Abklärung in die hiesige Klinik ein.

Bei der Aufnahme war der Patient in einem guten KZ. Es bestand ein deutlicher Sklerenikterus, die Haut war etwas dunkel pigmentiert, keine Spider naevi, kein Palmarerythem nachweisbar. Die Leber war eben unter dem rechten Rippenbogen tastbar, Milz nicht palpabel.

Laborchemische Untersuchungen: Das Gesamtbilirubin im Serum war mit 1,5 mg leicht erhöht, in der Elektrophorese war die Gammaglobulinfraktion geringgradig vermehrt. Die übrigen laborchemischen Untersuchungen lagen im Normbereich.

Während der stationären Beobachtung konnte die Laparoskopie wegen einer Überempfindlichkeit auf Lokalanaesthetika nicht durchgeführt werden.

Die Laparoskopie wurde 1o Monate später in Allgemeinnarkose durchgeführt. Das histologische Bild des Leberpunktionszylinders bestätigte die klinische Diagnose einer chronischen Hepatitis. Klinisch bestand zu dieser Zeit ein deutlicher Ikterus der Skleren und der Haut. Abweichend von der Erstuntersuchung fanden sich vereinzelt Spider naevi und ein angedeutetes Palmarerythem. Die Leber war um 2 Qf unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Bei den Laboruntersuchungen fiel eine deutliche Erhöhung des Gesamtbilirubins auf 2,4 mg% und eine leichte Erhöhung des Eisens auf 179 gamma% auf.

Der Prothrombinspiegel, der bei der Erstuntersuchung 82 % betragen hatte, war auf 7o % gesunken. Die übrigen Laborwerte lagen im Bereich der Norm.

Die Verlaufsaufzeichnung (Abb. 1o) zeigt zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 1966 normale Werte der SGPT und des Prothrombins. Das Serumbilirubin lag mit 1,5 mg% an der oberen Grenze der Norm.

Die zweite stationäre Aufnahme erfolgte am 16.3.1967. Die SGPT betrug 11,2 mE, das Gesamtbilirubin war auf 2,4 mg% angestiegen. Die Behandlung erfolgte mit Bettruhe und Leberschonkost (12o g Eiweiß). Die Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin wurde am Ende der ersten Behandlungswoche untersucht, sie betrug 22,5 mg. Sie blieb während der stationären Behandlung über 35 Tage annähernd konstant bis auf einen kurzfristigen Anstieg auf 29,2 mg/die am 28. Behandlungstag (Laparoskopie). Gleichzeitig kam es an diesem Tag zu einem verstärkten Ikterus mit Serumbilirubinwerten von 2,2 mg% und einem Abfall des Prothrombins auf 66 %.

Verlauf der Indolessigsäure-Ausscheidung in 24-Std Urin bei chron. Hepatitis

Diät: Leberschonkost (120g Eiweiß)

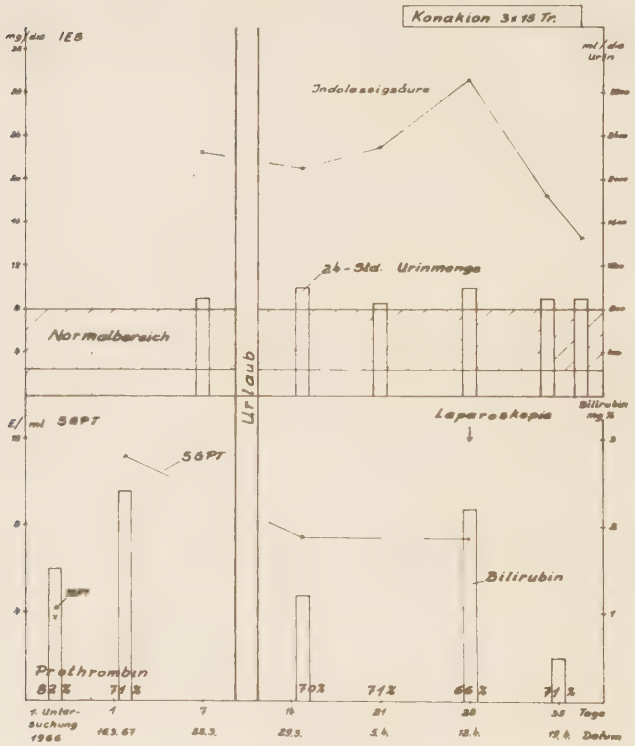


Abb. 10:

Gruppe 3: Verschlußikterus und Cholangitis: (Tab. 4b u. 4c):

Die Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin der 8 untersuchten Patienten mit Verschlußikterus lag bis auf Fall Nr. 25 im Normbereich oder war nur geringgradig erhöht. Im Fall 25 wurde bei der operativen Revision der Gallenwege ein Karzinom der Papilla vateri festgestellt, das als Ursache des Verschlußikterus anzusehen war. Die hohe Indolessigsäureausscheidung, die postoperativ noch weiter anstieg, ist in diesem Fall auf das Karzinom zurückzuführen.

Aufgrund der verschiedenen Ursachen des Verschlußsyndroms kann kein Vergleich der Indolessigsäureausscheidung in dieser Gruppe gezogen werden, wir verzichteten deshalb auf die Berechnung des Mittelwertes.

Tabelle 4b: Biochemische Befunde im Serum bei Verschlußikterus und Cholangitis (Gruppe 3).

Lfd. Nr.	Datum	Ges. eiw.	Alb.	alpha 1	alpha 2	beta	gamma	Pro-throm.	Bil.	Ei-sen	SGPT	alk. Phos.	K	Na	Cl	N	Kreat.
				G l o b u l i n													
22	29. 3.67	5,6	2,74	o,46	o,86	o,71	o,83	78	o,3	48	7,5	49,5	4,4	144	111	13	1,o
23	1o. 1.67	6,2	1,75	o,58	o,89	o,96	2,o2	85	18,o	36	34,o	55,5	4,4	138	1o3	12	o,9
24	18. 4.67	6,3	3,21	o,25	o,64	1,o3	1,16	92	1,2	122	13,5	6,3	5,4	149	11o	21	1,1
25	17. 1.67	7,3	3,5	o,39	o,96	o,87	1,59	93	3,o	132	22,5	4o,o	4,8	145	113	17	o,9
26	29. 3.67	6,3	3,o2	o,25	o,69	o,95	1,39	97	5,o	26	78,5	4o,3	3,8	141	1o1	2o	o,9
27	7. 4.67	6,7	3,35	o,21	o,58	1,43	1,19	1oo	4,o	192	78,5	4o,3	3,9	142	1o6	19	-
28	9. 1.67	7,9	2,76	o,49	o,82	2,13	1,7	92	31,o	21o	22,5	27,5	4,2	147	1o8	22	-
29	9. 2.67	6,7	3,62	o,36	o,4o	1,13	1,17	62	2,o	4o	3o,o	13,5	4,5	145	112	24	1,2

Tabelle 4c: Indolessigsäuregehalt des 24-Std.-Urins bei Verschlußikterus und Cholangitis (Gruppe 3).

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg/%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Therapie
22	31. 3.67	8oo	o,85	6,8	n	neg.	Läv.; Baralgin, Tanderil
23	16. 1.67	12oo	o,92	11,4	(+)	++	Läv., Tutofusin CH, Bykomycin
	3o. 1.67	1ooo	1,3	13,o			
	6. 2.67	15oo	o,9	13,5			
24	18. 4.67	11oo	o,8	8,8	n		Läv., Vit. C+K
25	17. 1.67	135o	1,5	2o,25	+		Läv., Vit. C+K, Proresid
	8. 2.67	8oo	3,5	28,4			
	15. 2.67	1ooo	1,9	19,3			
26	31. 3.67	17oo	o,4	6,8	+	+	Läv., Vit. C+K., Leukomycin
27	13. 4.67	6oo	1,o	6,o	n		Läv., Vit. C+K.
28	2. 1.67	6oo	1,2	7,2	n	++	Läv., Vit.C.
	9. 1.67	1ooo	1,o5	1o,5			
29	5. 2.67	1ooo	o,9	9,2	n	neg.	Läv., Vit.K.
	8. 2.67	8oo	1,3	1o,4			
	15. 2.67	11oo	o,5	5,5			
	21. 2.67	8oo	o,57	4,56			
	1. 3.67	8oo	o,85	6,8			
	14. 3.67	9oo	o,6	5,4			

Gruppe 4: kompensierte Lebercirrhose (Tabelle 5b u. 5c):

Es wurden 18 Fälle einer kompensierten Lebercirrhose untersucht, Fall 46, 47 und 48 befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Stadium der Rekompensation. Die Einzelwerte der Indolessigsäureausscheidung lagen teilweise im Bereich der Norm oder waren leicht erhöht, der Mittelwert beträgt 9,07 mg/die (Sigma: 2,39 mg/die).

Ein typischer Krankheitsverlauf dieser Gruppe (Fall Nr. 32) soll im folgenden genauer dargestellt werden.

Verlaufsuntersuchung Fall Nr. 32:

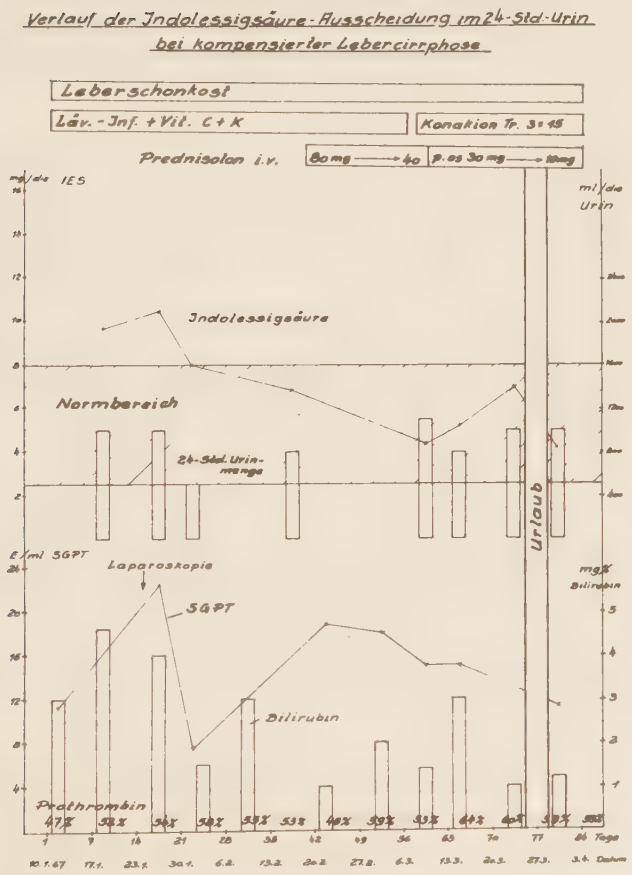
F. Erwin, geboren am 30.12.1920, Krbl. Nr. 50/67.

Stationäre Behandlung: 10.1.67 - 6.4.67.
Diagnose: kompensierte Alkoholcirrhose. Diabetische Stoffwechsellage.

Zur Anamnese gibt der Patient an, daß er nie ernstlich krank gewesen sei.
Vor mehreren Wochen habe der Hausarzt einen Sklerenikterus bemerkt und weise ihn nun zur diagnostischen Abklärung in die hiesige Klinik ein. Er selbst fühle sich gesund.

Bei der Aufnahme fand sich der 47jährige Patient in gutem AZ und EZ. Haut und Skleren leicht ikterisch, angedeutetes Palmarerythem, vereinzelt Spider naevi, keine Dupuytren'sche Kontraktur. Herz und Lunge klinisch unauffällig. Die Leber war konsistenzvermehrt, feinhöckrig und handbreit unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Milz deutlich vergrößert, kein Aszites nachweisbar.

Abb. 11: Verlauf der Indolessigsäure-Ausscheidung im 24-Std.-Urin bei kompensierter Lebercirrhose.



Laborchemische Untersuchungen: Die BSG war mit 2o/4o erhöht. Der Serumbilirubinwert lag bei 3,o mg%. In der Elektrophorese bestand eine Gammaglobulinvermehrung auf 29,4 %, der Prothrombinspiegel war auf 47 % erniedrigt.
Röntgenologisch konnten Ösophagusvarizen ausgeschlossen werden. Am 24.1.67 wurde eine Laparoskopie durchgeführt, bei der der makroskopische Befund eine komplette, feinhöckrige Lebercirrhose ergab, der histologisch bestätigt wurde.
Die Abbildung 11 zeigt die Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin während der stationären Beobachtung.

Der Patient wurde mit Leberschonkost und Lävulose-Infusionen unter Zusatz von Vitamin C und K behandelt. Am Anfang der 2. Behandlungswoche war die Indolessigsäureausscheidung mit 9,7 mg/die geringgradig erhöht, der Bilirubinspiegel war auf 4,6 mg% angestiegen. Im Anschluß an die Laparoskopie (15. Behandlungstag) kam es zu einem Anstieg der Indolessigsäureausscheidung auf 1o,5 mg/die, parallel dazu stieg die SGPT auf 22,5 mE an. Vom 23. Behandlungstag an liegen die Indolessigsäurewerte im Bereich der Norm.

Da es unter der Therapie immer wieder zu einem Anstieg des Serumbilirubins und der Transaminase SGPT kam, wurde am 18.2.67 eine Behandlung mit Prednisolon in absteigender Dosierung durchgeführt. Es kam zu einer Besserung des subjektiven Befindens des Patienten, die laborchemischen Werte normalisierten sich langsam. Bei der Entlassung betrug die SGPT 11 mE, der Bilirubinwert 1,2 mg%.

Tabelle 5b: Biochemische Befunde im Serum bei kompensierten Cirrhosen (Gruppe 4).

Lfd. Nr.	Datum	Ges. eiw.	Alb.	alpha 1	alpha 2	beta	gamma	Pro-throm.	Bil.	Ei-sen	SGPT	alk. Phos.	K	Na	Cl	N	Kreat.
				G l o b u l i n													
3o	-																
31	21. 3.67	6,2	2,91	o,29	o,63	1,12	1,25	93	1,4	1oo	-	9,o	4,8	148	1o9	24	1,4
32	11. 1.67	8,o	4,o8	o,42	o,59	o,97	2,35	47	3,o	132	11,2	16,o	4,7	146	1o8	19	o,8
33	18. 7.67	7,6	2,82	o,37	o,75	1,17	2,5	78	o,9	92	15,o	11,o	4,4	143	1o5	17	o,9
34	9. 2.67	7,2	2,95	o,42	1,o	1,14	1,68	75	o,3	6o	6,7	-	5,3	145	1o6	24	o,7
35	7. 6.67	7,8	2,93	o,41	o,52	1,33	2,61	-	2,6	256	15,o	11,o	3,2	145	1o5	19	1,1
36	7. 3.67	7,5	3,o	o,58	1,o5	1,39	1,47	64	o,7	5o	15,o	6,5	5,5	149	11o	19	o,8
37	18. 1.67	8,o	3,12	o,48	o,8	1,36	2,24	92	o,8	-	18,o	12,5	4,1	148	1o9	16	o,9
38	2o. 1.67	7,8	3,9	o,18	o,31	o,98	2,46	75	o,6	178	11,2	6,8	4,4	147	11o	18	1,2
39	2. 3.67	7,6	3,5	o,37	o,78	1,2	1,74	84	2,2	142	15,o	-	4,1	144	97	14	1,o
4o	19. 1.67	8,6	5,o7	o,27	o,65	1,o3	1,57	85	o,8	16o	6,7	11,5	5,4	155	115	2o	1,2
41	22. 2.67	8,5	4,6	o,38	1,o6	o,93	1,53	87	o,7	242	3,o	1o,o	4,3	146	1o8	23	1,3
42	27. 2.67	9,1	3,96	o,27	o,64	1,18	3,o5	81	o,6	142	6,7	9,5	5,2	152	1o9	14	o,9
43	15. 3.67	7,o	2,94	o,45	o,74	1,o	1,92	79	5,o	58	56,o	23,o	3,8	146	1o2	7	1,2
44	3o. 6.66	7,7	3,7	o,31	o,69	1,23	1,69	69	o,7	96	4,5	8,o	4,6	144	1o8	28	1,2

Tabelle 5c: Indolessigsäuregehalt des 24-Std.-Urins bei kompensierten Lebercirrhosen (Gruppe 4).

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Therapie
3o	1o. 4.67	95o	o,6	5,7	(+)	-	Fermentpräp.
31	22. 3.67	1ooo	1,o	1o,o	n	-	Diät
	1o. 4.67	1ooo	1,25	12,5			
32	18. 1.67	1ooo	o,97	9,7	n	-	Läv., Vit.C+K
	25. 1.67	1ooo	1,o5	1o,5			Urbason
	1. 2.67	5oo	1,6	8,o			
	15. 2.67	8oo	o,85	6,8			
	8. 3.67	11oo	o,4	4,4			
	14.3. 67	8oo	o,65	5,2			
	22. 3.67	1ooo	o,7	7,o			
	29. 3.67	1ooo	o,42	4,2			
	5. 4.67	9oo	o,4	3,6			
33	12. 4.67	15oo	o,35	5,25	-	-	Deca-Duraboli Hepatofalk,
34	9. 2.67	11oo	o,8	8,8	n	-	Konakion,
	28. 2.67	1ooo	o,3	2,96			Nutrizym,
	15. 3.67	1ooo	o,4	4,1			Eugalan
	22. 3.67	1ooo	o,4	3,7			
	29. 3.67	1ooo	o,22	2,2			
	5. 4.67	1ooo	o,53	5,3			
35	19. 4.67	17oo	o,7	11,9	-	-	Nutrizym
36	7. 3.67	1ooo	o,5	5,1	+	neg.	Vit.K., Diät,
	14. 3.67	6oo	1,5	9,o			Lactulose
	22. 3.67	1ooo	1,15	11,5			
	29. 3.67	1ooo	1,34	13,4			
	5. 4.67	8oo	1,5	12,4			
	12. 4.67	1ooo	1,2	12,o			
	19. 4.67	1ooo	o,98	9,8			
37	15. 3.67	15oo	o,7	1o,5	-	-	Nutrizym
38	2o. 1.67	6oo	1,4	8,4	(+)	-	Eugalan, Vit.
	1. 2.67	11oo	1,1	12,1			
	9. 3.67	15oo	o,9	13,5			
	5. 4.67	15oo	o,4	6,o			
39	1.12.65	19oo	o,3	5,8	++	neg.	Läv., Lasix
	3. 3.67	6oo	o,7	4,2	+	+	
	7. 3.67	8oo	o,6	4,8			
	8. 3.67	35o	1,2	4,2			

Tabelle 5c:

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Therapie
4o	1. 2.67	1o5o	o,8	8,4	n	-	Läv., Vit.K.
41	5. 4.67	125o	o,9	11,2	-	-	Eugalan
42	27. 2.67	8oo	1,4	11,2	n	-	Eugalan,Vit.K
	1. 3.67	8oo	o,8	6,4			
	7. 3.67	5oo	1,o	5,o			
	8. 3.67	6oo	1,o5	6,3			
	1o. 3.67	4oo	1,3	5,2			
	14. 3.67	5oo	o,75	3,75			
	17. 3.67	4oo	1,4	5,6			
	29. 3.67	1ooo	o,7	7,o			
	5. 4.67	1ooo	o,9	9,5			
	14. 4.67	5oo	1,7	8,5			
43	12.1o.66	16oo	o,8	12,8			
	15. 3.67	9oo	o,4	3,6			
	22. 3.67	1ooo	o,5	5,1			
	29. 3.67	12oo	o,5	6,o			
	5. 4.67	14oo	o,3	4,2			
	19. 4.67	15oo	o,35	5,25			
44	12. 4.67	11oo	o,75	8,25	n	n	MF 5o8d
46	8. 3.67	13oo	o,75	9,75			Diät, Vit.K.
	14. 3.67	95o	o,85	8,o			
47	19. 4.67	15oo	o,7	1o,5			Läv., Aldactone
48	5. 4.67	2ooo	o,5	1o,o			Bykomycin, Vit.K.

Gruppe 5: dekompensierte Lebercirrhose (Tabelle 6b u. 6c):

In dieser Gruppe wurden vier Fälle einer dekompensierten Lebercirrhose untersucht. Da die Zahl der untersuchten Fälle sehr gering ist, wurde zur Berechnung des Mittelwertes außer den Anfangswerten dieser, noch die Leberkomafälle im Stadium O - I hinzugenommen.

Die klinischen Daten zeigen die für die Cirrhose typischen Elektrophoreseveränderungen in Form einer Hypalbuminämie und einer erhöhten Gammafraktion. Der Prothrombinspiegel war bei allen Fällen deutlich erniedrigt. (Tab. 6b).

Die Tab. 6c zeigt die Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin der Patienten mit Verlaufsuntersuchungen. Der Mittelwert wurde aus den Anfangsuntersuchungen errechnet, er beträgt 26,3 mg/die mit einem Sigma von 1o,95 mg/die.

Fall 47 wurde in Form von Verlaufsuntersuchungen genauer analysiert.

Verlaufsuntersuchung Fall Nr. 47:
L. Josef, geboren am 28.3.o7, Krbl. Nr. 22/67.
Stationäre Behandlung: 4.1.67 - 13.5.67.
Diagnose: dekompensierte Lebercirrhose, Diabetes mellitus, Lungentuberkulose.
Zur Anamnese gibt der Patient an, daß die Hausärztin 1963 eine Lebererkrankung festgestellt habe. 1965 wurde eine offene Lungentuberkulose diagnostiziert, die in der hiesigen Robert-Koch-Abteilung vom 13.5.65 bis zum 1o.9.65 stationär behandelt wurde.

Jetzt erfolgte die Klinikeinweisung wegen eines seit Januar 1967 bestehenden Hautikterus.
Bei der Aufnahme war der 6o-jährige Patient in seinen geistigen Reaktionen verlangsamt, es bestand ein Haut- und Sklerenikterus, ein deutlich ausgebildetes Palmarerythem, keine Dupuytren'sche Kontraktur. Am Rumpf fanden sich Spider naevi. Über der Lunge bestand ein sonorer bis hypersonorer Klopfschall, die Lungengrenzen waren um 1 Qf verschieblich, auskultatorisch bestand beiderseits Bronchovesikulär-Atmen, im rechten Obergeschoß mit amphorischem Beiklang. Herz unauffällig. Das Abdomen war meteoristisch aufgetrieben, ein leichter Ascites nachweisbar. Die Leber war handbreit vergrößert, von derber Konsistenz, die Milz nicht sicher nachweisbar.
Laborchemische Untersuchungen: Die BSG war mit 72/95 deutlich erhöht, der Prothrombinspiegel auf 58 % erniedrigt. Es bestand eine Hypalbuminämie von 41 % und eine Hypergammaglobulinämie von 33,6 %, bei normalem Gesamteiweiß.
Das Gesamtbilirubin war auf 23 mg% und die SGPT auf 112 mE erhöht, die alkalische Phosphatase betrug 15,5 KAE. Die Serumelektrolyte und das Blutbild waren unauffällig. Die Histologie des Leberzylinders, der bei der Laparoskopie am 22.1.67 entnommen wurde, ergab die Diagnose einer subchronischen Leberdystrophie mit Cholestase.

Die Verlaufsuntersuchungen der Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin sind in Abb. 12 graphisch dargestellt.
Unter der Therapie mit Leberschonkost (3o g Eiweiß) und Lävulose-Infusionen mit Zusatz von Vitamin C und K betrug die Indolessigsäureausscheidung am Ende der 1. Behandlungswoche 44,o mg/die. Im Anschluß an die Laparoskopie, die am 23.1.67 durchgeführt wurde, stieg sie auf 69,3 mg/die an, parallel dazu war die Zunahme des Serumbilirubins von 12 mg% auf 24 mg%. Im weiteren Verlauf stieg die Indolessigsäureausscheidung in der 9. und 14. Behandlungswoche auf Werte von über 84 mg/die an. Dem entspricht klinisch eine Verschlechterung

des Allgemeinbefindens mit Zunahme des Ascites.

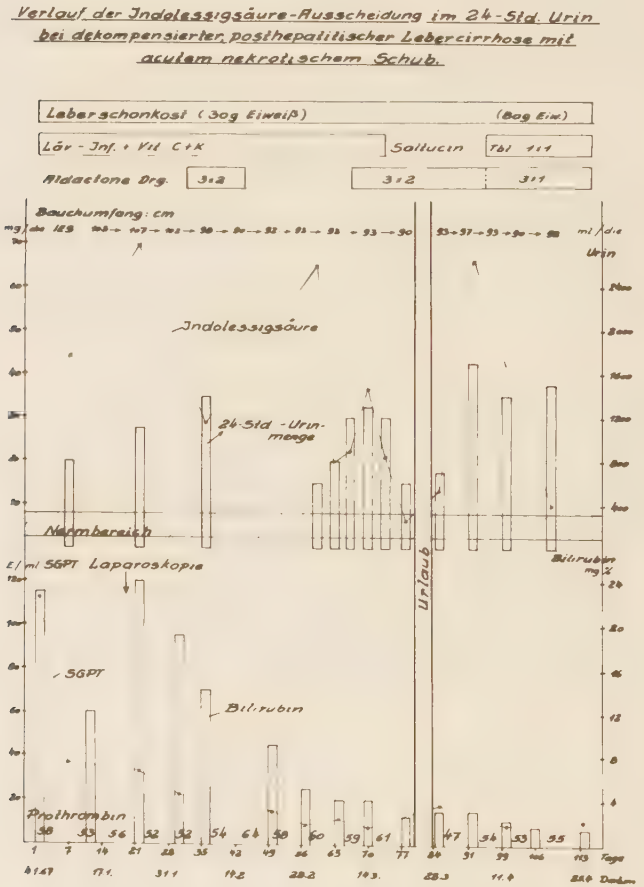


Abb. 12:

Tabelle 6b: Biochemische Befunde im Serum bei dekompensierter Lebercirrhose (Gruppe 5).

Lfd. Nr.	Datum	Ges. eiw.	Alb.	Globulin alpha 1	Globulin alpha 2	Globulin beta	Globulin gamma	Pro-throm.	Bil.	Ei-sen	SGPT	alk. Phos.	K	Na	Cl	N	Kreat.
45	28.2.67	8,4	3,28	o,47	o,57	o,97	3,11	67	1,4	1o4	7,5	9,8	4,3	146	1o5	21	1,3
46	3.2.67	8,5	3,82	o,39	o,39	1,53	2,36	67	8,o	258	134	19,5	5,2	146	111	24	1,o
47	5.1.67	8,1	3,32	o,44	o,79	o,87	2,74	58	23,o	12o	112	17,5	4,8	146	111	13	1,2
48	26.1.67	7,1	3,24	o,29	o,38	1,31	1,88	51	o,9	-	22,5	21,3	4,o	147	116	13	1,1

Tabelle 6c: Indolessigsäuregehalt des 24-Std.-Urins bei dekompensierter Lebercirrhose (Gruppe 5).

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Therapie
45	28.2.67	1ooo	4,25	42,5	n	neg.	Diät, Lasix
	1.3.67	1ooo	1,1	11,o			
	15.3.67	1ooo	2,75	27,5			
	22.3.67	1ooo	2,75	27,5			
46	6.2.67	1ooo	1,64	16,4	n	neg.	Diät, Vit.K
	15.2.67	9oo	2,8	25,2			
	21.2.67	7oo	1,5	1o,5			
47	11.1.67	8oo	5,5	44,o	+++	+	Diät, Läv.,
	25.1.67	11oo	6,3	69,3			Vit. C+K.,
	8.2.67	14oo	2,o	28,7			Aldactone
	3.3.67	6oo	1o,6	64,8			
	7.3.67	8oo	2,15	19,2			
	8.3.67	12oo	1,8	22,2			
	1o.3.67	16oo	1,55	24,8			
	14.3.67	13oo	2,7	37,o5			
	17.3.67	12oo	1,7	2o,4			
	22.3.67	6oo	o,95	5,7			
	29.3.67	7oo	1,9	13,3			
	5.4.67	17oo	3,9	66,3			
	12.4.67	14oo	3,o	42,o			
48	26.1.67	1ooo	2,68	26,8			
	1.2.67	17oo	1,2	2o,4			

Gruppe 6: Leberkoma (Tabelle 7b u. 7c und 8):

Es wurden 5 Fälle eines endogenen, 4 Fälle eines exogenen Leberkomas und 1 Mischfallkoma untersucht. Die Ergebnisse der Indolessigsäurebestimmung im 24-Std.-Urin mit Verlaufsuntersuchungen sind in Tab. 7c zusammengestellt. In Tabelle 8 wurden die gleichen Patienten nach der Ätiologie des Leberkomas und den Leberkomastadien geordnet. Die Berechnung der mittleren Indolessigsäureausscheidung erfolgte aus den Ergebnissen der Erstuntersuchungen. (Tab. 8).

Im exogenen Leberkoma Stadium 0 - I betrug die Indolessigsäureausscheidung im 24-Std.-Urin im Mittel 2o,17 mg/die (16,9 - 22,5 mg/die), im Stadium II 34,5 mg/die und im Stadium III 47,8 mg/die (14,7 - 72,15 mg/die).

Im endogenen Leberkoma Stadium 0 - I lag die Ausscheidung bei 25,91 mg/die (24,o - 29,5 mg/die), im Stadium II 3o,5 mg/die (26,6 - 34,5 mg/die) und im Stadium III 43,4 mg/die.

Im Fall Nr. 58 (Mischfall-Leberkoma) wurde im Stadium 0 - I eine Indolessigsäuremenge von 29,7 mg/die und im Stadium II von 43,2 mg/die gemessen.

Die Indolessigsäureausscheidung steigt also mit dem Schweregrad der Lebererkrankung an; ein eindeutiger Unterschied hinsichtlich der Leberkomaformen besteht nicht.

Tabelle 7b: Biochemische Befunde im Serum bei Leberkoma (Gruppe 6).

Lfd. Nr.	Datum	Ges. eiw.	Alb.	alpha 1	alpha 2	beta	gamma	Pro-throm.	Bil.	Ei-sen	SGPT	alk. Phos.	K	Na	Cl	N	Kreat.
				G l o b u l i n													
49	27. 6.66	9,1	2,28	o,32	o,41	1,32	4,73	33	4,o	-	12o,o	9,8	4,6	134	1o7	19	o,7
5o	26. 4.66	5,3	2,54	o,48	o,37	o,53	1,38	35	3,4	178	85,o	8,o	4,6	138	95	35	o,8
51	2o. 5.66	7,5	2,18	o,3o	o,41	o,83	3,71	41	4,5	-	9,o	-	3,8	147	11o	1o	o,9
52	12. 2.65	6,o	2,7	o,14	o,22	o,44	2,74	3o	21,o	152	11o,o	12,5	6,o	125	84	37	-
53	4. 1.67	6,2	1,93	o,13	o,23	1,15	2,76	32	6,5	15o	33,5	11,8	5,5	142	1o9	39	1,4
54	13. 2.65	7,3	3,89	o,13	o,13	o,3o	2,85	21	36,o	232	774	2o,o	5,6	144	1oo	14	1,2
55	3. 3.64	7,5	-	-	-	-	-	1o	2o,5	-	41oo	-	5,8	14o	1o8	18	1,2
56	27. 2.67	8,5	3,o9	o,49	o,92	1,49	2,52	67	16,3	6o	2o1,o	9,1	5,o	139	1o3	16	1,1
57	7.11.66	7,5	3,26	o,3o	o,33	o,53	3,1	21	3o,o	262	45o,o	18,5	4,9	155	114	22	1,1
58	12. 1.67	7,9	4,o2	o,46	o,77	o,93	1,72	75	12,2	2o2	515,o	27,5	4,6	154	1o9	33	1,1

Tabelle 7c: Indolessigsäuregehalt des 24-Std.-Urins bei Leberkoma (Gruppe 6).

Lfd. Nr.	Datum	Menge (ml)	IES mg%	IES mg/die	Ubg.	Bil.	Koma-Stadium
I. Exogenes Leberkoma							
49	27. 6.66	1300	1,7	22,1	n	-	I.
	6. 7.66	1500	1,3	34,5			I.-II.
	8. 7.66	1500	4,81	72,15			III.
	12.7. 66	1900	2,1	39,9			I.-II.
50	26. 4.66	1000	1,69	16,9	+	-	I.
	1. 5.66	1100	3,5	38,5			III.
51	24. 5.66	1600	1,2	19,2	++	(+)	0 - I.
	6. 6.66	300	4,9	14,7			III.
52	12. 2.65	1000	5,2	52,0	++	neg.	III.
53	1. 2.65	500	4,5	22,5	+	neg.	I.
	9. 2.67	1400	4,4	61,6			III.
II. Endogenes Leberkoma							
54	14. 2.65	1200	2,0	24,0	(+)	+	I.
55	3. 3.64	650	4,1	26,6	n	+	II.-III.
	4. 3.64	500	3,6	18,0			II.-III.
56	27. 2.67	1000	2,95	29,5	++	+	0 - I.
57	11.11.66	500	4,85	24,25	+	++	I.
	14.11.66	500	6,9	34,5			I.-II.
	17.11.66	1400	3,1	43,4			III.
	18.11.66	1100	1,8	19,8			III.
III. Mischfall-Leberkoma							
58	15. 1.67	1000	3,6	36,0	++	++	
	16. 1.67	1200	2,0	24,0			
	30. 1.67	900	3,3	29,7			0 - I.
	1. 2.67	1200	3,51	43,2			I.- II.
	6. 2.67	1000	1,8	18,0			0

Tabelle 8: IES-Ausscheidung im 24 Std.-Urin bei verschiedenen Komastadien.

Lfd. Nr.	Koma-form	IES% Std.0-I	IES/die Std.0-I	IES% Std.II	IES/die Std. II	IES% Std.III	IES/die Std.III
49	Exog.	1,7	22,1	1,3	34,5	4,81	72,1
				2,1	39,9		
5o	Exog.	1,69	16,9			3,5	38,5
51	Exog.	1,2	19,2			4,9	14,7
52	Exog.					5,2	52,o
53	Exog.	4,5	22,5			4,4	61,6
54	Endog.	2,o	24,o				
55	Endog.			4,1	26,6		
				3,6	18,o		
56	Endog.	2,95	29,5				
57	Endog.	4,85	24,24	6,9	34,5	3,1	43,4
						1,8	19,8
58	Misch-fall	3,3 1,8	29,7 18,o	3,51	43,2		

Im folgenden soll der Krankheitsverlauf eines Patienten im exogenen Leberkoma, Fall Nr. 49, beschrieben werden.

Verlaufsuntersuchung Fall Nr. 49:
H. Willi, geboren am 12.1.o5, Krbl. Nr. 856/66.
Stationäre Behandlung: 25.6.66 - 19.7.66.
Diagnose: dekompensierte, progrediente, posthepatitische Lebercirrhose mit Ausbildung eines Coma hepaticum, diabetische Stoffwechsellage.

Zur Anamnese: 1964 wurde der Patient in der hiesigen Klinik wegen einer akuten Bronchopneumonie stationär behandelt. Damals wurde eine Lebervergrößerung von 3 Qf festgestellt, die Konsistenz der Leber war vermehrt, der Rand stumpf, die Oberfläche glatt. Andere Zeichen einer Leberinsuffizienz ließen sich damals nicht nachweisen.
Jetzige Anamnese: Am 25.6.66 kam der Patient erneut zur stationären Aufnahme, da er seit mehreren Tagen ein stärkeres Druckgefühl im rechten Oberbauch bemerkt habe und einen Tag vor der Einweisung gelb geworden sei.
Bei der Aufnahme war der 61-jährige Patient zeitlich und örtlich voll orientiert, es fiel jedoch eine geringe Merkschwäche auf und die Sprache war etwas verlangsamt. Es bestand ein deutlicher Haut- und Sklerenikterus. Palmarerythem und Spider naevi ließen sich nachweisen. Die Leber war von derber Konsistenz und überragte den rechten Rippenbogen um 2 Qf, die Milz war um 2 Qf unter dem linken Rippenbogen vergrößert und derb tastbar. Kein Anhalt für Ascites.
Laborchemische Untersuchungen: Die BSG war mit 62/1o2 erhöht. Es bestand eine Hypalbuminämie von 25 % und eine Hypergammaglobulinämie von 52 % bei einem Gesamteiweißgehalt von 9,1 g%. Blutbild und Urinstatus waren unauffällig. Aus der Histologie des postmortal entnommenen Leberpunktionszylinders wurde die Diagnose einer fortschreitenden Lebercirrhose mit Einzelzellnekrosen gestellt.

Die Abbildung 13 zeigt den Verlauf der Indolessigsäure-ausscheidung im 24-Std.-Urin dieses Patienten.

Während der stationären Behandlung konnte die Indolessigsäure an 4 verschiedenen Tagen bestimmt werden. Die 1. Untersuchung erfolgte im Stadium I (Indolessigsäuregehalt 22,1 mg/die), im Stadium I - II (34,5 und 39,9 mg/die) und im Stadium III (72,15 mg/die).

Die graphische Darstellung (Abb. 13) zeigt deutlich eine Relation zwischen der Höhe der Indolessigsäureausscheidung im Urin und dem Grad des Leberkomas.

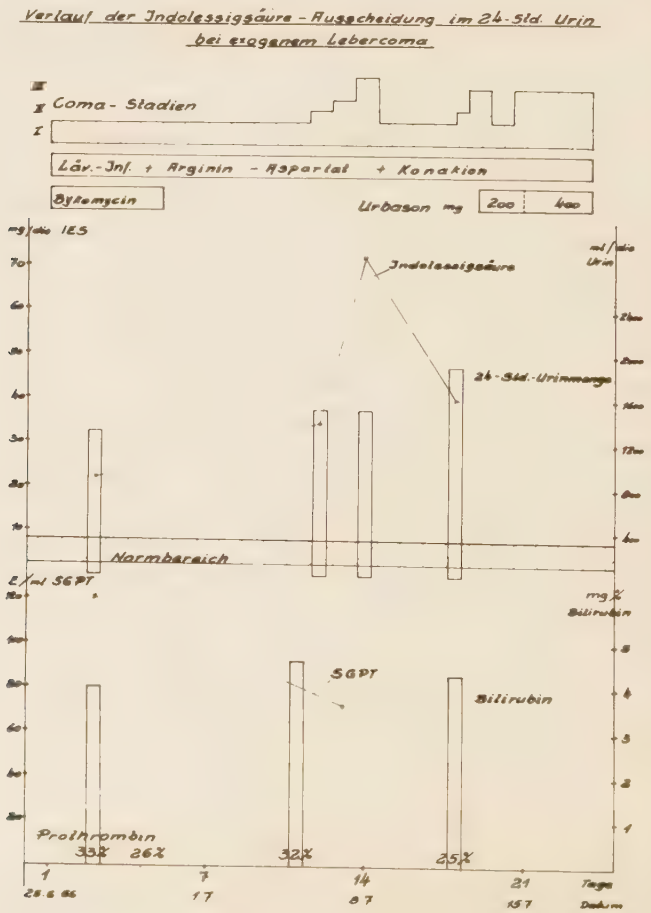


Abb. 13:

Besprechung und Ergebnisse:

A Normalwerte:

Aus der Bestimmung der Indolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin von 2o Gesunden wurde ein Normalbereich zwischen 2.5 und 7.95 mg/die und ein Mittelwert von 4.95 mg/die (Sigma 1.6 mg/die) errechnet (Abb. 14).

Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von WEISSBACH und Mitarb. überein, die einen Normbereich zwischen 3.1 und 8.1 mg/die angaben.

FISCHL und RABIAH fanden bei ihren Untersuchungen einen Normalbereich von 4.o bis 8.o mg/die und einen Mittelwert von 6.3 mg/die. Die übrigen Literaturangaben geben eine größere Schwankung der Indolessigsäure-Ausscheidung an. So fand KÖGL mit dem Avena-Test eine Normalausscheidung, die zwischen 2 und lo mg/die schwankt und BAUR mit einer modifizierten Urorosein-Reaktion eine tägliche Ausscheidung von 5 bis 3o mg Indolessigsäure.

B Der prognostische und diagnostische Wert der Indolessigsäurebestimmung bei Lebererkrankungen ohne Leberkoma:

Abb. 14 zeigt eine Zusammenfassung der Mittelwerte der Indolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin sowie der 24-Stunden-Urinmenge.

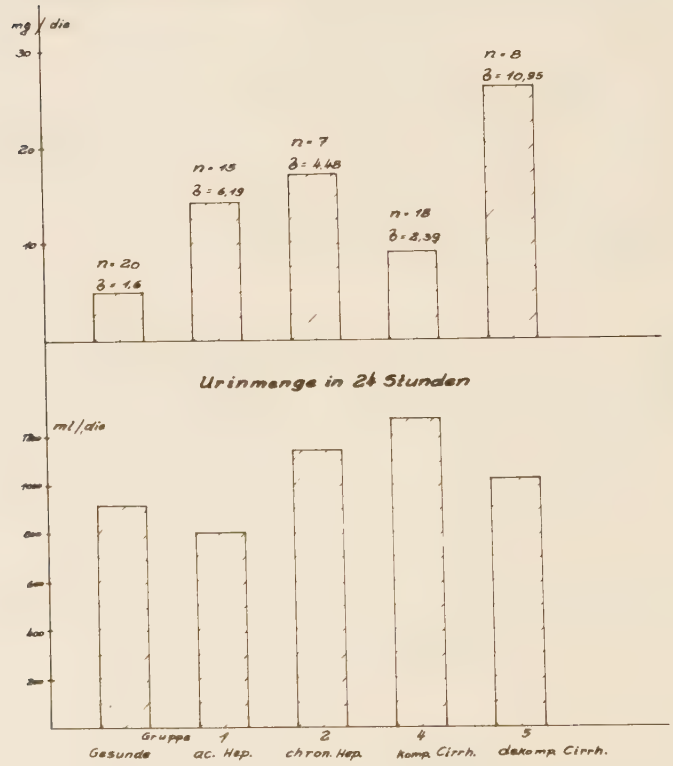


Abb. 14

Vergleicht man die beiden Mittelwerte, so erkennt man, daß die Indolessigsäure-Ausscheidung unabhängig von der Urinmenge ist.

Der Mittelwert der Gruppe 1 (acute Hepatitis epidemica) mit 14.29 mg/die und der Gruppe 2 (chronische Hepatitis) mit 17.17 mg/die ist gegenüber dem Normalwert von 4.95 mg/die deutlich erhöht. Der p-Wert ist in beiden Fällen kleiner als o.ool. Der Mittelwert der Gruppe 4 (kompensierte Lebercirrhose) liegt mit 9.o7 mg/die nur wenig über dem Normbereich. Der Unterschied gilt jedoch als statistisch gesichert, p kleiner als o.ool. Deutlich hingegen ist die Differenz zwischen der Gruppe 4 (kompensierte Lebercirrhose) und der Gruppe 5 (dekompensierte Lebercirrhose) mit einem p-Wert kleiner als o.ool.

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Parallelität zwischen der Schwere der Lebererkrankung und der Indolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin besteht. Besonders auffällig ist, daß die Indolessigsäure-Ausscheidung bei der chronischen Hepatitis immer erhöht ist, während die übrigen laborchemischen Untersuchungen meistens im Normbereich oder an der oberen Grenze der Norm liegen und die Diagnose nur durch eine Laparoskopi sicher zu stellen ist.

FISCHL und RABIAH untersuchten die Ausscheidung der freien Indolessigsäure im Urin bei Hepatitiskranken und Patienten mit einer Lebercirrhose, die sie dem Schweregrad entsprechend in leicht-, mittelschwere- und schwere Cirrhose einteilten.

Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen fanden sie bei Patienten mit acuter Hepatitis und leichter Lebercirrhose eine Indolessigsäure-Ausscheidung, die im Normbereich bzw. an der oberen Grenze der Norm lag. Bei mittelschweren und schweren Cirrhosen stellten sie unseren Ergebnissen entsprechend eine deutliche Erhöhung der Indolessigsäure-Ausscheidung fest, die angegebenen Mittelwerte liegen jedoch niedriger als die von uns errechneten.

C Der prognostische und diagnostische Wert der Indolessigsäurebestimmung im Urin Leberkomakranker:

Die mittlere Indolessigsäure-Ausscheidung im Urin Leberkomakranker entspricht im Stadium 0 - I (exogenes Leberkoma - 2o.17 mg/die, endogenes Leberkoma - 25.91 mg/die, Mischfallkoma 29.7 mg/die) der von Patienten mit einer dekompensierten Lebercirrhose. Mit der Zunahme der cerebralen Symptomatik (Stadium II) steigt sie auf 34.5 mg/die im exogenen, 3o.5 mg/die im endogenen Leberkoma und 43.2 mg/die im Mischfallkoma an und erreicht im Stadium der Bewußtlosigkeit (Stadium III) Höchstwerte bis 72.15 mg/die, was einer Erhöhung um das neunfache der Norm entspricht. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Indolessigsäure-Ausscheidung parallel dem klinischen Bild des Leberkomas, gleich welcher Ätiologie verläuft. Im Fall Nr. 47 (dekompensierte Lebercirrhose) wurden zweimal sehr hohe Indolessigsäure-Werte bis zu 69.3 mg/die gemessen, die denen im Leberkoma-Stadium III entsprechen.

Das histologische Bild des Leberpunktats ergab in diesem Fall eine subchronische Leberdystrophie.

FISCHL und RABIAH bestimmten die Indolessigsäure-Tagesausscheidung bei 6 Leberkomakranken, der Mittelwert lag bei 34.o mg/die, mit einem Streubereich von 15.o bis 39.o mg/die. Ein exakter Vergleich mit unseren Untersuchungen ist nicht möglich, da keine Unterteilung des Krankheitsbildes in Stadien vorgenommen wurde. Die angegebenen Werte entsprechen unseren Bestimmungen im Leberkoma-Stadium II.

HARTMANN und RUGE untersuchten das Indolsäuremuster im Urin mit Hilfe der Papierchromatographie bei 51 Leberkranken, davon befanden sich 8 Patienten im Präkoma. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen fanden sie bei keinem der untersuchten Leberkranken eine Änderung der Indolessigsäurekonzentration im Urin, im Präkoma trat die Indolmilchsäure vermehrt auf.
Wie wir oben beschrieben haben, stellt die Indolmilchsäure einen Störfaktor unserer Bestimmungsmethode dar, wir konnten jedoch mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Abb. 6, Chromatogramm 4) eine Erhöhung sowohl der Indolessigsäure- als auch der Indolmilchsäure-Ausscheidung nachweisen.

D Mögliche Bedeutung der Indolessigsäure im Hinblick auf die Ätiologie des Leberkomas:

Eine vermehrte Indolessigsäure-Ausscheidung wurde als Symptom mehrerer angeborener Stoffwechselerkrankungen mit cerebralen Störungen beobachtet, wie z.B. der Phenylketonurie.

Bei der Phenylketonurie handelt es sich um einen autosomal-rezessiven Enzymdefekt, wobei die Aktivität der Phenylalaninoxydase vermindert ist. Klinisch ist die Krankheit durch Schwachsinn und extrapyramidale Symptome, wie Krämpfe, Hyperkinese, Hyperreflexie und Rigor gekennzeichnet. Im Urin wird vermehrt Phenylalanin ausgeschieden. Außerdem fand ARMSTRONG mit Hilfe der Papierchromatographie eine erhöhte Ausscheidung der Indolessigsäure und der Indolmilchsäure, was auf eine zusätzliche Störung des Tryptophanstoffwechsels schließen läßt.

Das Hartnup-Syndrom ist ebenfalls eine angeborene Stoffwechselkrankheit, deren Ursache in einem spezifischen Defekt des Aminosäurentransportes in den Zellen des Jejunums und in den proximalen Tubuluszellen liegen soll (BARON u. Mitarb., JEPSON und SPIRO, MILNE u. Mitarb., ASATOOR u. Mitarb.). Diese rezessiv erbliche Erkrankung manifestiert sich als pellagroide Photodermatose gemeinsam mit einer paroxysmalen, reversiblen Cerebellarataxie, mit Pyramidenzeichen und einer allmählichen geistigen Retardierung. Biochemisch findet man eine konstant erhöhte renale Aminoacidurie ohne Zeichen einer Niereninsuffizienz und einer erhöhten Indolessigsäure-Ausscheidung. Bei der Ahornzuckerkrankheit handelt es sich um einen autosomal-rezessiv erblichen Enzymdefekt. Die Krankheit äußert sich in der Neugeborenenperiode durch eine zunehmende Hirnschädigung mit Cyanose, Opisthotonus und Muskelhypertrophie. Diese stark retardierten Kinder scheiden

im Urin vermehrt Valin, Leucin und Isoleucin aus. Gleichzeitig besteht eine Störung des Tryptophanstoffwechsels, sodaß es zu einer erhöhten Ausscheidung von Indolessigsäure und Indolmilchsäure kommt (MACKENZIE u. WOOLF).

Die Tatsache, daß weder eine Belastung mit Tryptophan (BAUER, HARTMANN, FISCHL und RABIAH) noch die Reduzierung der Eiweißzufuhr (FISCHL und RABIAH) zu einer vermehrten bzw. verminderten Indolessigsäure-Ausscheidung führt, läßt schliessen, daß der grösste Teil, auch der diätetisch Anteil an Tryptophan über den Hauptabbauweg Formylkynurenin-Kynurenin zur Nikotinsäure abgebaut wird. Die Bildung der Indolessigsäure (Abb. 1) verläuft über zwei Seitenabbauwege des Tryptophans. Die Ursache der erhöhten Indolessigsäure-Ausscheidung bei Lebererkrankungen liegt also mit großer Wahrscheinlichkeit in einer Störung der Tryptophanpyrrolaseaktivität, die für die Sprengung des Indolringes des Tryptophans zum Formylkynurenin verantwortlich ist. Dieser Enzymdefekt geht der Schwere der Lebererkrankung parallel, sodaß die Indolessigsäure-Ausscheidung bei Lebercirrhosen im Stadium der Dekompensation und im Leberkoma am höchsten ist.
Die Tatsache, daß Corticoide die Aktivität der Tryptophanpyrrolase steigern (CIVEN, KNOX), dürfte eine Erklärung des Therapieerfolges mit Corticoiden bei schweren Lebererkrankungen sein. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse unserer Verlaufsuntersuchungen bestätigt, da wir unter einer Corticoidtherapie immer einen Abfall der Indolessigsäure-Ausscheidung feststellen konnten.

Eine hirntoxische Wirkung der Indolessigsäure konnte bisher nicht nachgewiesen werden. MILNE und Mitarb. untersuchten die Verteilung der Indolessigsäure nach subcutaner Injektion bei Ratten. Ihre Untersuchungen ergaben, daß die Säure frei in den Darminhalt, in die Niere, in die Muskulatur und in die Leber, jedoch nicht in Hirngewebe diffundiert, was dafür spricht, daß die Blut-Hirn-Schranke nicht durchbrochen wird.
Die Frage, ob die Indolessigsäure mitverantwortlich für die Pathogenese des Leberkomas mit seinen cerebralen Störungen ist, können wir nicht endgültig beantworten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Tryptophanstoffwechselstörung bei Lebererkrankungen, die sich in einer vermehrten Ausscheidung der Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin äußert.

Nach einer kurzen Einleitung wird ein Überblick über die Chemie und Physiologie der Indolessigsäure gegeben. Daran anschliessend folgt eine kritische Untersuchung zweier Bestimmungsmethoden der Indolessigsäure:

1. von FISCHL und RABIAH und
2. von WEISSBACH, KING, SJOERDSMA und UDENFRIEND.

Mit Hilfe einer Modifikation der von WEISSBACH und Mitarbeitern angegebenen Methode wurde der Indolessigsäuregehalt des 24-Stunden-Urins bei 2o Gesunden untersucht, wobei der Mittelwert 4.95 - 1.6 mg/die betrug.

Die gleichen Analysen wurden bei insgesamt 58 Leberkranken, teilweise in Form längerer Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Das Patientengut wurde in 6 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: 15 Patienten mit akuter Hepatitis epidemica.
Gruppe 2: 7 Patienten mit chronischer Hepatitis.
Gruppe 3: 8 Patienten mit Verschluß der abführenden Gallenwege.
Gruppe 4: 15 Patienten mit kompensierter Lebercirrhose.
Gruppe 5: 4 Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose und
Gruppe 6: lo Patienten im Leberkoma, 5 mit exogenem Leberkoma,

4 mit endogenem Leberkoma und 1 Mischfallkoma.

In der Gruppe 1 mit akuter Hepatitis epidemica lag die Indolessigsäure-Ausscheidung im Mittel bei 14.29 ± 6.47 mg/die und in der Gruppe 2 mit chronischer Hepatitis bei 17.17 ± 4.48 mg/die. Die Differenzen beider Mittelwerte zum Normalwert von 4.95 ± 1.6 mg/die sind statistisch gesichert.

Während der Mittelwert der Gruppe 4 mit kompensierter Lebercirrhose mit 9.07 ± 2.39 mg/die nur geringgradig gegenüber den Normalwerten erhöht war, war eine deutliche Steigerung der Indolessigsäure-Ausscheidung in der Gruppe 5 mit dekompensierter Lebercirrhose auf 26.3 ± 11.00 mg/die festzustellen.

Die höchsten Indolessigsäure-Werte fanden wir bei 10 Patienten im Leberkoma. In 5 Fällen eines exogenen Leberkomas betrug die mittlere Indolessigsäure-Ausscheidung im Stadium O - I 20.2 mg/die, im Stadium II 34.5 mg/die und im Stadium III 47.8 mg/die; in 4 Fällen eines endogenen Leberkomas betrug sie im Stadium O - I 25.9 mg/die, im Stadium II 30.5 mg/die und im Stadium III 43.4 mg/die.

Die Untersuchungen zeigen, daß die Indolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin parallel der Schwere der Leberschädigung zunimmt. Durch eine klinisch erfolgreiche Behandlung mit Corticosteroiden läßt sich bei akuter und chronischer Hepatitis die erhöhte Indolessigsäure-Ausscheidung vermindern.

Literaturverzeichnis

Armstrong, M.D.: On the excretion of indole derivates in phenylketonuria. Arch.Biochem.Biophys. 52, 287 (1954)

Armstrong, M.D., Kenneth und Shaw, K.N.F.: The indole acids of human urine. Paper chromatography of indole acids. J. of Biol. Chem. 232, 17-3o (1958)

Asatoor, A.M., Craske,J., London, D.R. und Milne,M.D.: Indole production in Hartnup disease. The Lancet, 1, 126 (1963)

Asatoor,A.M., Lacey,B.W., London, D.R. und Milne,M.D.: Aminoacid metabolism in cystinuria. Clin.Sci. 23, 285 (1962)

Ballin,G.: Dünnschichtchromatographische Trennung von Indolderivaten in neutralen Fließmitteln. J. of Chromatography, 16, 152 (1964)

Baron,D.N., Dent, C.E., Harris,H., Hart,E.W. und Jepson, J.B.: Hereditary pellagra - like skin rash with temporary cerebellar ataxia, vonstant renal aminoaciduria and other bizarre biochemical features. The Lancet, 2, 421 (1956)

Baur,H.: Über normale und pathologische Indolessigsäureausscheidung. Helvetica, Medica Acta, 13, 425 (1946)

Becher,E.: Chemisch toxikologische Grundlagen der intestinalen Autointoxikation. Verhdl. d. dtsch. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 14, 369 (1938)

Becher,E.: Über die Entstehung einiger Darmgifte bei der intestinalen Autointoxikation. Dtsch.med.Wschr. 68, 133 (1942)

Becher,E. und Herrmann E.:	Das Vorkommen von freiem Indol im Blut bei verschiedenen Krankheiten. Dtsch.Arch.f.klin.Med., 593 (194o)
Brune,G.G.:	Metabolism of biogenic amines and psychotropic drug effects in schizophrenic patients. Progress in Brain Research, 16, 81 (1965)
Civen,M. und Knox,W.E.:	The independence of hydrocortisone and tryptophan inductions of tryptophan pyrrolase. J.Biol.Chem. 234, 1787 (1959)
Fischl,J.:	Quantitative colorimetric determination of tryptophan. The Jornal of Biol. Chem., 235, 993 (196o)
Fischl.J. und Rabiah S.:	Determination of free and total indol-3-acetic-acid and of the indole index. Clin.Chem., 1o, Nr. 4 (1964)
Gerok,W.:	Quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Serum bei Lebererkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 88, 118 (1963)
Gibson,und Jones:	Indole, synthesis of, by washed cell suspension of esherichia coli. Biochem.J., 64, 132
Hartmann,F.:	Störungen der Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion der Leber. Z. klin. Med., 147, 551 (1951)
Hartmann,F., Freiberg,E. und Ruge,W.:	Indolmuster im Urin Leberkranker. Klin.Wschr. 4o , 721 (1962)

Hartmann F. und Lenz,H.: Das Phenol- und Indolmuster des Rattenurins nach Verfütterung von Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin und nach Hemmung der Darmflora durch Neomycin. Dtsch. Archiv für klin.Med., 208, 29 (1962)

Hartmann F. und Ruge, W.: Phenolsäuren- und Indolausscheidung in Stuhl und Urin nach Verfütterung von Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan und nach durch Antibiotikagabe erzeugter Dysbacterie. Sonderdruck, Juli 1962

Jepson,J.B. und Spiro, M.J.: The metabolic basis of inherited disease. Edited by Stanburg, Wyngaarden, Fredrickson, N.Y. 1960, p 1338

Kalk,H.: Die Klinik der akuten Leberinsuffizienz. Gastroenterologia, 90, 271 (1958)

Kalk,H. und Wildhirt: Die Krankheiten der Leber. Klinik der Gegenwart VII, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München u. Berlin, 1958

Knox,W.E.: Two mechanism which increase in vivo the liver tryptophan peroxydase activity: specific anzyme adaptation and stimulation of the pituitary-adrenal-system. Brit.J.Explt.Pathol. 32, 462 (1954)

Kögl ,F., Haagen-Smit, Erxleben,H.: Über ein Phytohormon der Zellstreckung. Reindarstellung des Auxins aus menschlichem Harn. Ztschr. f. Physiol.Chem. 214, 241 (1933)

Kögl,F., Haagen-Smit, Erxleben,H.: Über ein neues Auxin (Heteroauxin aus Harn). Ztschr. f. Physiol.Chem. 228, 90 (1934)

Kögl,F., Haagen-Smit und C.J. van Hulsen: Über den Einfluß unbekannter äußerer Faktoren bei Versuchen mit Avena sativa. Ztschr. f. Physiol. Chem. 241, 17 (1936)

Leuthardt,F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie. Berlin: W. de Gruyter, 1963

Lipschitz,W.L. und Bueding, E.: Mechanism of the biological formation of conjugated glucuromic acids. J. Biol. Chem. 129, 333 (1939)

Mackenzie,D.J. und Woolf,L.J.: Maple Syrup urine disease. British medical Journal

Martini,G.A.: Klinik und Therapie der chronischen Leberinsuffizienz. Gastroenterologia (Basel) 9o, 24o (1958)

Milne,M.D., Crawford,M.A., Girao,C.B. and Loughride: The excretion of indolylacetic acid and related indolic acids in man and the rat. Clin.Science, 19, 165 (196o)

Müting,D., Reikowski,H., Eschrich, W., Buhl,H., und Jutzler,G.A.: Zur Pathogenese und Klinik des Coma hepaticum. Dtsch.med.Wschr., 23, 1449 (1966)

Shaw,K.N.F. und Trevarthen,J.: Exogenous sources of urinary Phenol and Indole acids. Nature, 2o, 797 (1958)

Schmid,E., Zicha, L. und John,W.: Über die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure und anderer Phenolsäuren im Harn bei Lebergesunden und Leberkranken und ihre Beeinflussung durch Glukagon. Gastroenterologie, 4, 214 (1964)

Stahl,E.: Dünnschichtchromatographie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1967, 2. Auflage

Stahl,J.: Arterielle und venöse Blutammoniakstudien bei Leberkranken. Dtsch.med.J. 10, 325 (1954)

Stowe,B.B. und Thiemann,K.V.: The paper chromatography of indole compounds and some indole containing auxins of plant tissues. Arch.Biochem.Biophys. 51, 499 (1954)

Weissbach,H., King,W., Sjoerdsma,A. und Udenfriend,S.: Formation of indole-3-acetic acid and tryptamine in animals. Method for estimation of indole-3-acetic acid in tissues. J.Biol.Chem. 234, 81 (1959)

Weissbach,H., King,W. und Udenfriend,S.: Formation of indole-3-acetic acid and tryptamine in animals. The J. of Biol. Chem. 234, 81 (1958)

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr.med. D. MÜTING für die freundliche Überlassung des Themas und für die in vielerlei Hinsicht hilfreiche Unterstützung herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr.REIKOWSKI für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Am 19.6.43 wurde ich, Ingrid Stumpf, geb. Weinand, als Tochter der Eheleute Dr. med. Willi Weinand und Dr. med. Auguste Weinand, geb. Bleines in Ratibor/Oberschlesien geboren. Im Herbst 1949 wurde ich in die kath. Volksschule in Merzig eingeschult. Von 1953 bis 1962 besuchte ich das Mädchenrealgymnasium in Merzig, wo ich im Februar 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Nach dem Wintersemester 1962/63 bestand ich das Vorphysikum und im Herbst 1964 legte ich die ärztliche Vorprüfung in Homburg ab. Im Januar 1968 habe ich die ärztliche Prüfung bestanden.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin in der Gynäkologischen Universitätsklinik Homburg-Saar tätig.

ROTAPRINT-
OFFSET-
DRUCKEREI
Klein
6602 DUDWEILER Scheidter Straße 26
Tel. Sulzbach 7 32 84
IHR LIEFERANT FÜR DRUCKSACHEN ALLER ART